

PUBLICATIONS DE L'UNIVERSITE DE NANCY
FACULTE DES SCIENCES

THESES

PRESENTEES A LA FACULTE DES
SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE
NANCY POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR PIERRE SINAY

Ingénieur E.N.S.I.C.

Licencié es Sciences Physiques

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

LA VITAMINE B₁ : DEGRADATIONS CHIMIQUES DU NOYAU PYRIMIDIQUE,
EN VUE D'UNE ETUDE BIOGENETIQUE

LES COMPOSES DE VALENCE HUIT DE L'OSMIUM

SOUTENUES LE 18 MARS 1966, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. J. AUBRY

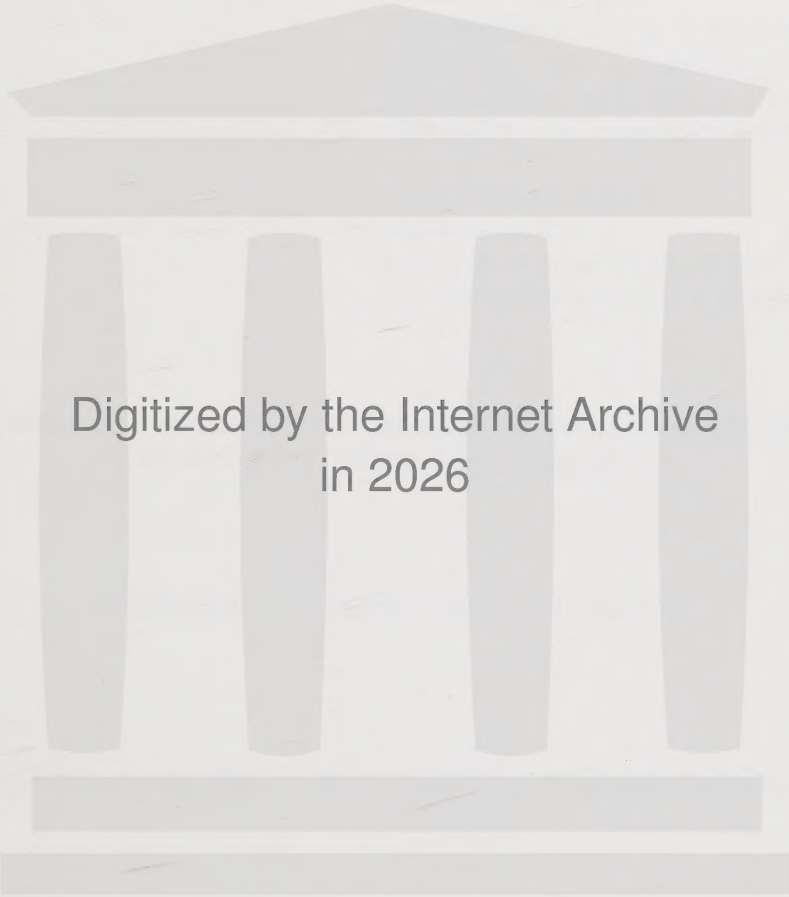
Président

MM. S. DAVID

J. LEVISALLES

Examineurs

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555808_0024

PUBLICATIONS DE L'UNIVERSITE DE NANCY

FACULTE DES SCIENCES

THESES

PRESENTEES A LA FACULTE DES
SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE
NANCY POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR PIERRE SINAY

Ingénieur E.N.S.I.C.

Licencié es Sciences Physiques

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

LA VITAMINE B₁ : DEGRADATIONS CHIMIQUES DU NOYAU PYRIMIDIQUE,
EN VUE D'UNE ETUDE BIOGENETIQUE

LES COMPOSES DE VALENCE HUIT DE L'OSMIUM

SOUTENUES LE 18 MARS 1966, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. J. AUBRY

Président

MM. S. DAVID

J. LEVISALLES

Examineurs

1966

THESE

RECHERCHES SUR LA VITAMINE B₁₂
ET LEUR RÔLE DANS LE MÉTABOLISME
DE LA CELLULE

PAR PIERRE SÉVAT

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le 15 Mars 1966

LA VITAMINE B₁₂ : DESCHARGEMENT CHIMIQUE DU NOYAU PYRIDINE
EN VUE D'UNE ÉTUDE BIOCHIMIQUE



LES COMPOSÉS DE VITAMINE B₁₂ ET LEUR RÔLE

CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

Président

M. J. J. J.

Examinateur

M. J. J. J.

M. J. J. J.

UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DES SCIENCES

Doyen : M. AUBRY

Assesseur : M. GAY

Doyens Honoraires : MM. CORNUBERT - DELSARTE - URION - ROUBAULT.

Professeurs Honoraires : MM. CROZE - RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY - JULY - LAPORTE
EICHORN - GODEMENT - DUBREUIL - L. SCHWARTZ - DIEUDONNE - DE MALLEMANN - LONG-
CHAMBON - LETORT - DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE -
GUERIN - WAHL.

Maîtres de Conférences Honoraires : MM. LIENHART - PIERRET.

MM.		PROFESSEURS	
URION	Chimie biologique	GAYET	Physiologie
DELSARTE	Analyse supérieure	MALAPRADE	Chimie
ROUBAULT	Géologie	MANGENOT	Botanique
CAPELLE	Mécanique rationnelle	HADNI	Physique
VEILLET	Biologie animale	BONVALET	Mécanique appliquée
BARRIOL	Chimie théorique	KERN	Minéralogie
BIZETTE	Physique	BASTICK	Chimie
GUILLIEN	Electronique	DUCHAUFOUR	Pédologie
GIBERT	Chimie physique	NEEL	Chimie orga. industrielle
LEGRAS	Mécanique rationnelle	GARNIER	Agronomie
BOLFA	Minéralogie	WEPPE	Minéralogie appliquée
NICLAUSE	Chimie générale	BERNARD	Géologie appliquée
FAIVRE	Physique appliquée	CHAMPIER	Physique
AUBRY	Chimie minérale	REGNIER	Physico-chimie
DUVAL	Chimie	GAY	Chimie biologique
COPPENS	Radiogéologie	WERNER	Botanique
FRUHLING	Physique	CONDE	Zoologie
SUHNER	Physique expérimentale	STEPHAN	Zoologie
HILLY	Géologie	EYMARD	Calcul dif. et intégral
LE GOFF	Génie chimique	LEVISALLES	Chimie organique
CHAPON	Chimie biologique	Mme HERVE	Méthodes math. de la phys.
HEROLD	Chimie miné. indust.	GOSSE	Mécanique physique
SCHWARTZ B.	Exploitation minière		

MM.		MAITRES DE CONFERENCES	
ROCCI	Géologie	JANOT	Physique M.P.C. (Epinal)
VUILLAUME	Psychophysiologie	JACQUIN	Pédologie et Chim. agric.
Mme BASTICK	Chimie M.P.C. (Epinal)	CACHAN	Entomologie appl.(ENSA)
GUDEFIN	Physique	MARTIN	Chimie M.P.C.
HORN	Physique propédeutique	MAINARD	Physique M.G.P.
FRENTZ	Biologie animale	DEPAIX	Probabilités et statist.

AUROUZE	Géologie	LALANNE	Mécanique (I.S.I.N.)
MARI	Chimie (I.S.I.N.)	OVAERT	Mathématiques
LAFON	Physique (I.S.I.N.)	PAULMIER	Mécanique expérimentale
FELDEN	Phys. théor. et nucléaire	VILLERMAUX	Génie chimique
FLECHON	Physique M.P.C.	HILY	Mathématiques M.P.C.
VIGNES	Métallurgie	GEORGE	Mathématiques S.P.C.N.
Mlle HUET	Mathématiques S.P.C.N.	PAIR	Mathématiques appliquées
DEVIOT	Physique du solide		
BLAZY	Minéralogie appliquée (ENSG)		
BALESDENT	Thermo. chim. appliquée	N.	Mécanique des fluides (I.S.I.N.)
		N.	Physiologie animale

SECRETAIRE PRINCIPAL : C. CARON

A mes Parents

A ma Femme

A mon Maître

Monsieur S. DAVID
Professeur à la Faculté
des Sciences d'Orsay

Hommage respectueux

AVANT - PROPOS

Le présent travail nous a été proposé par Monsieur S. DAVID, alors Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Nancy.

Après sa nomination à la Faculté des Sciences d'Orsay, nous avons pu poursuivre et terminer nos recherches à Nancy, dans le même laboratoire, à la tête duquel Monsieur le Professeur LEVISALLES lui avait succédé.

Nous exprimons à notre Maître notre profonde gratitude pour les conseils qu'il nous a prodigués et pour la formation que nous avons pu acquérir sous sa bienveillante direction.

Que Monsieur le Professeur LEVISALLES soit sincèrement remercié pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Nos vifs remerciements vont également à Monsieur le Doyen AUBRY, qui a bien voulu accepter la présidence de notre Jury et nous proposer notre deuxième sujet.

Que le Centre National de la Recherche Scientifique trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous tenons également à adresser nos remerciements à Monsieur GRANGER, Ingénieur E.N.S.I.C., qui s'est chargé de l'enregistrement des spectres de résonance magnétique nucléaire et tout spécialement à Mademoiselle MACHIN, Aide de laboratoire du Professeur NICLAUSE, pour son précieux concours lors de l'impression du texte.

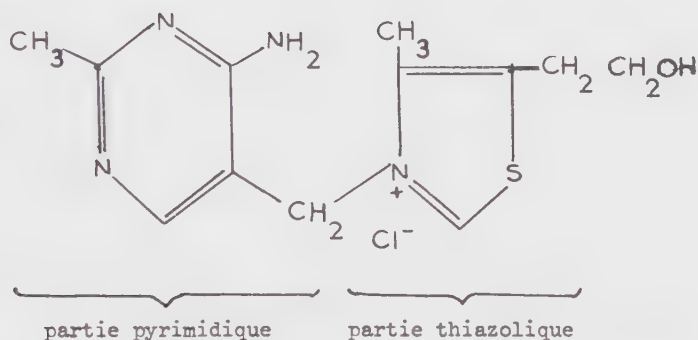
Si le système le plus couramment employé pour rédiger cet avant-propos consistait à réunir le plus de thèses possible, il n'en est plus de même maintenant et il serait injuste de ne pas associer à nos remerciements le Journal "l'Ingénieur des Industries Chimiques", qui a eu la brillante idée de publier une note sur la rédaction des préambules de thèse, évitant ainsi cet ultime effort cérébral.

Mais ne devons nous pas consacrer nos derniers remerciements à celle qui, avec quelques réticences parfois, s'est laissée torturer pendant plusieurs années et a fini par nous livrer quelques-uns de ses secrets, la vitamine B₁, sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible ?

--:--

INTRODUCTION

Ce présent travail a pour but premier la recherche d'une méthode de dégradation chimique de la partie pyrimidique de la vitamine B₁ (I) (thiamine ou aneurine).



I

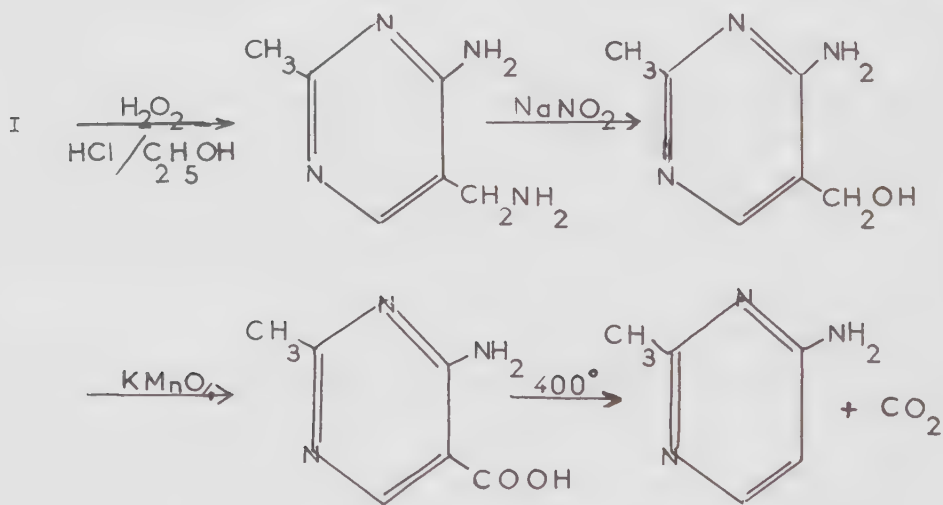
PINE et GUTHRIE (1), DAVID et ESTRAMAREIX (2), GOLDSTEIN et BROWN (3) ont constaté l'incorporation, par certains microorganismes, de formiate radio-actif dans la partie pyrimidique de la thiamine. Le problème de la distribution

de la radioactivité sur les différents carbones se pose donc, ceci dans le but de déterminer la biogénèse de ce squelette.

Par analogie avec la biogénèse de l'hydroxyméthyl-5 cytosine (4), il était logique de penser que l'introduction du groupement méthyle en position 5 pouvait se faire par hydroxyméthylation du carbone 5 du noyau pyrimidique.

Dans ces conditions, on pouvait s'attendre à retrouver la radioactivité du formiate sur le méthyle en 5.

DAVID et ESTRAMAREIX (5) ont donc mis au point une dégradation de la partie pyrimidique isolant le méthylène central sous forme de carbonate de baryum :



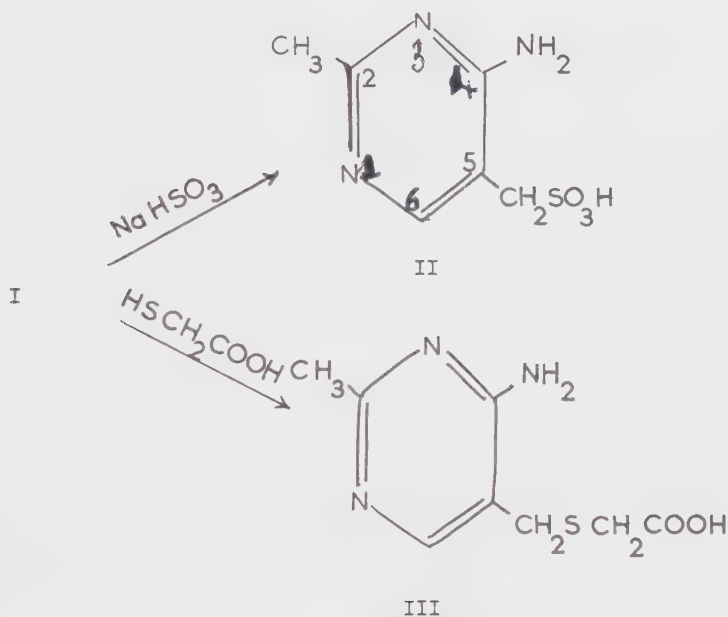
Il fut alors constaté (6) que l'incorporation de C¹⁴ dans le méthylène central ne se produisait pas. Ainsi le mécanisme de biogénèse apparaît comme

différent de celui des autres pyrimidines.

Il fallait donc trouver une dégradation chimique du noyau pyrimidique séparant les autres carbones.

La partie pyrimidique nous intéressant seule, nous devions d'abord procéder à la séparation des deux noyaux pyrimidique et thiazolique.

Nous avons fait principalement appel à deux déplacements nucléophiles du noyau thiazolique, celui de WILLIAMS (7) au moyen du bisulfite de sodium et celui de BONVICINO et HENNESSY (8) au moyen de l'acide thioglycolique. Ces deux coupures se font à pH 5.



La coupure bisulfitique livre l'acide méthyl-2 amino-4 pyrimidine mé-

thylsulfonique-5 (II), avec un rendement quantitatif.

La coupure thioglycolique livre l'acide méthyl-2 amino-4 pyrimidine méthylthioacétique-5 (III), avec un rendement de 60 - 70 %.

-:-:-

PREMIERE PARTIE

ISOLEMENT DU METHYLE EN POSITION 2 ET DU CARBONE 2

DEGRADATION DE KUHN - ROTH

-:-:-

L'acide (II) (page 3) a été soumis à une oxydation KUHN-ROTH (9), en utilisant la technique de WEISENBERGER (10). Rappelons que cette oxydation par l'acide chromique transforme, avec des rendements variables, les groupes C- Méthyle d'une molécule en acide acétique.

Après deux entraînements à la vapeur, nous obtenons, dans ce cas, un rendement en acide acétique d'environ 50 %, rendement qui reste pratiquement constant lorsque l'on fait varier le poids de la prise d'essai. L'acide acétique, dosé par une solution de soude déci- ou centinormale, est caractérisé par son sel de S benzylisothiouronium et son ester de paraphénylphénacyle.

Après s'être assuré de la reproductibilité des résultats, nous avons soumis à cette dégradation une prise d'essai de 20 mg, composée de 7 mg de produit radioactif et 13 mg de produit inactif.

L'acide acétique obtenu, compté sous forme d'acétate de sodium, s'est avéré totalement inactif.

Ainsi, le groupe méthyle en 2, le méthylène central et le carbone 2 sont inactifs.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODE DE KUHN-ROTH APPLIQUEE A L'ACIDE METHYL-2 AMINO-4 PYRIMIDINE

METHYLSULFONIQUE-5.

101,5 mg (1/2 millimole) sont introduits dans un ballon de 120 cc dans lequel plonge latéralement un tube en verre qui servira ultérieurement d'arrivée de vapeur d'eau en vue d'un entraînement de l'acide acétique formé.

Ce ballon est surmonté d'un réfrigérant qui servira également, par simple retournement, lors de l'entraînement à la vapeur.

On ajoute 10 cc d'acide chromique 4N et 2,5 cc d'acide sulfurique concentré et l'on chauffe une heure et demie à 170° (au moyen d'un bain d'acide phosphorique de densité 1,71). Une petite cloche en verre assure une ébullition régulière.

Après refroidissement, on rince le réfrigérant à l'eau distillée, les eaux de rinçage étant jointes au milieu réactionnel, puis on le retourne pour le mettre en position descendante et entraîne à la vapeur d'eau. On arrête l'opération lorsque le distillat n'est plus acide.

L'acide acétique ainsi entraîné est neutralisé par 3,2 cc de soude décinormale. On amène à sec et dissout l'acétate de sodium ainsi obtenu dans 5 cc d'eau et 4 cc d'acide sulfurique décinormal, puis entraîne une deuxième fois à la vapeur. L'acide acétique est cette fois neutralisé par 2,64 cc de soude décinormale, ce qui correspond à un rendement de 53 % par rapport au groupe C- Méthyle.

L'acide acétique est caractérisé par l'ester de paraphénylphénacyle

(F = 110°) et le sel de S benzyliothiouronium (F = 135 - 136°).

Un deuxième essai, effectué sur 67 mg d'acide sulfonique (II)(page 3), a donné 48 % d'acide acétique.

Microessais.

On utilise le même appareil, mais effectue le dosage de la partie entraînée avec de la soude voisine de N/100 et fraîchement préparée.

On admet qu'il y a neutralisation lorsque la couleur rouge de la phénolphtaléine persiste une trentaine de secondes en agitant.

Pour ces microessais, on a utilisé 1,6 cc d'acide chromique 4N et 0,4 cc d'acide sulfurique concentré.

Expérience	Poids de l'échantillon	Quantité de soude $\frac{0,95 \text{ N}}{100}$ après deux entraînements	Rendement CH_3COOH
1	7 mg	1,70 cc	52 %
2	20 mg	4,76 cc	51 %

L'expérience 2 a été effectuée avec de l'acide radioactif (7 mg de produit radioactif et 13 mg de produit inactif).

Remarque : préparation de l'acide chromique 4N.

13,4 g de CrO_3 sont dissous dans 100 cc d'eau, puis on filtre sur

verre fritté ; 25 cc d'acide sulfurique concentré sont ajoutés en refroidissant.

L'acide sulfurique concentré utilisé pour ces expériences est au préalable chauffé plusieurs heures à 200°C.

-:-:-

DEUXIEME PARTIE

ISOLEMENT DES CARBONES 4, 5 ET 6

-:-:-

Il est bien connu qu'en raison du manque relatif de stabilité des cycles pyrimidiques hydrogénés, la réduction conduit souvent, lorsqu'elle a lieu, à des produits d'ouverture du cycle.

Nos recherches ont été effectuées dans cette direction.

Deux modes de réduction du noyau pyrimidique nous ont fourni une solution du problème : la réduction par le sodium et l'alcool et la réduction catalytique par le Platine d'Adams, dans l'acide acétique glacial.

A - DEGRADATION CHIMIQUE DU NOYAU PYRIMIDIQUE.

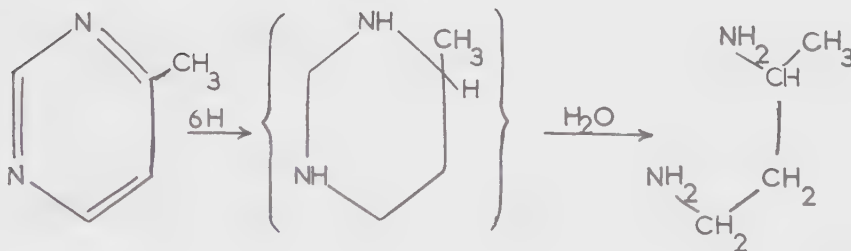
UTILISATION DU MELANGE SODIUM-ALCOOL.

C h a p i t r e I

-:-:-

INTRODUCTION et BIBLIOGRAPHIE

A. BYK (11) semble être le premier à avoir isolé une diamine 1-3 par réduction, au moyen du mélange sodium-alcool, d'un noyau pyrimidique:



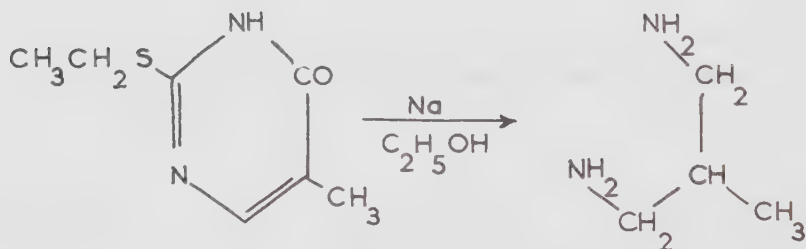
Mais le premier à observer la formation de dérivés acycliques par réduction d'un noyau pyrimidique fut cependant, avant le début du siècle, E. von MEYER (12). En cherchant la constitution de la diéthyl-2,4 méthyl-5 amino-6 pyrimidine, il essaya l'action de l'amalgame de sodium en solution acide et montra que cette pyrimidine subit une réduction avec coupure du cycle, donnant de

l'ammoniac, de l'aldéhyde propionique et une huile basique de constitution inconnue.

En 1916, JOHNSON et JOYCE étudient l'action du sodium et de l'alcool sur une série de mercapto-2 hydroxy-4 pyrimidines (13).

Dans tous les cas étudiés, ils observent une réduction avec formation de diamines-1, 3, ceci avec des rendements de 40 à 60 %.

Par exemple, l'éthylmercapto-2 hydroxy-4 méthyl-5 pyrimidine livre le diamino-1, 3 méthyl-2 propane :



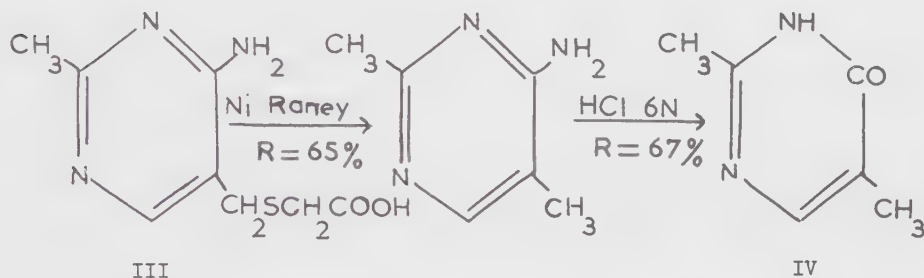
Plus récemment, DAVIES et PIGGOTT reportent une réduction analogue de la hydroxy-4 phényl-5 pyrimidine (14).

Chapitre II

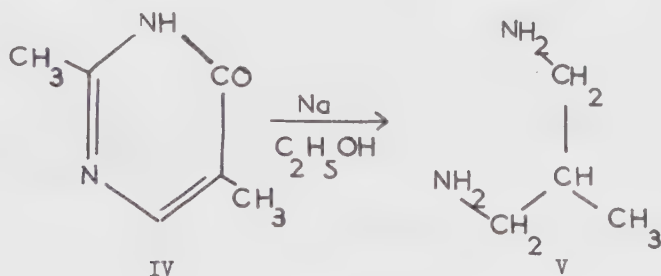
-:-:-

REDUCTION PAR LE MELANGE SODIUM-ALCOOL DE LA PARTIE PYRIMIDIQUE DE LA THIAMINE

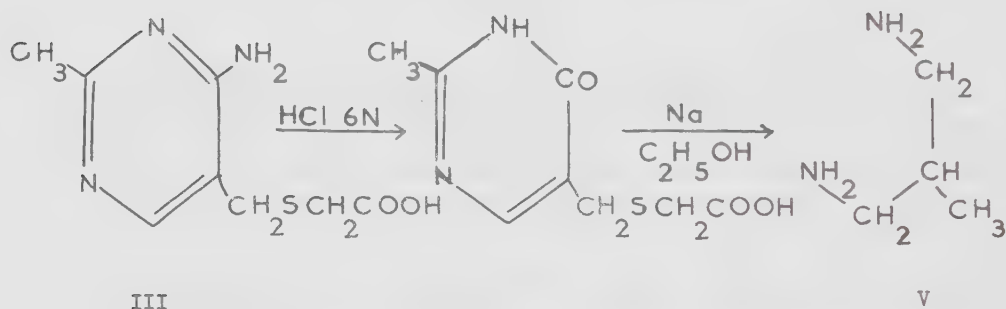
Dans l'espoir de réaliser une dégradation analogue, nous avons soumis à cette réduction la diméthyl-2, 5 hydroxy-4 pyrimidine(IV), composé que BONVICINO et HENNESSY (8) obtiennent en deux étapes à partir de l'acide (III).



La réduction de(IV)nous a livré le diamino-1,3 méthyl-2 propane (V), avec un rendement de 50 %.



Les ruptures de benzylthioéthers pouvant, dans certains cas, être réalisées au moyen du mélange sodium-alcool (15), nous avons soumis directement à la réduction l'acide méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidine méthylthioacétique-5, qui s'obtient facilement à partir de la thiamine. L'utilisation d'un gros excès de sodium nous a conduit au diamino-1,3 méthyl-2 propane, avec un rendement de 50%.



Cette réaction correspond certainement à la rupture réductrice initiale, avec un excellent rendement, de la liaison C - S, puisque nous obtenons le diamino-1,3 méthyl-2 propane avec le même rendement que par traitement au sodium et à l'alcool de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine(IV).

Notre méthode évite la pénible étape de la désulfuration au nickel de Raney et améliore notablement le rendement en diamine, par rapport à la vitamine B_1 .

Dans les deux cas, une chromatographie sur papier indique la présence, dans le milieu réactionnel, de petites quantités d'acide β aminoisobutyrique. Quant au diamino-1,3 méthyl-2 propane, il est séparé du milieu par un entraînement à la vapeur et est caractérisé par son chlorhydrate et son dérivé dibenzoylé.

Au sujet de ce dernier composé, deux points de fusion sont signalés dans la littérature. MANN (16), en cristallisant le dibenzamido-1,3 méthyl-2 propane deux fois dans le benzène et une fois dans l'acétone, obtient des cristaux blancs qui fondent avec effervescence à 92-93°C, se resolidifient rapidement et refondent à 136-138°C (point de fusion non corrigé).

STRACK et SCHWANEBERG (17), en cristallisant le même composé dans l'éthanol aqueux, obtiennent des aiguilles blanches fondant à 145°C (point de fusion corrigé). Ces auteurs ne font que constater leur désaccord avec MANN.

En cristallisant ce composé dans le benzène ou l'éthanol aqueux, nous avons trouvé un point de fusion non corrigé égal à 139°C.

Par contre, une cristallisation dans l'acétone nous donne le double point de fusion signalé par MANN. L'effervescence à 92-93° correspond à la destruction d'un solvate avec l'acétone. Le spectre infra-rouge présente d'ailleurs les bandes de l'acétone.

DAVID et ESTRAMAREIX (18), appliquant cette dégradation à quelques décigrammes de thiamine et réduisant au minimum les purifications intermédiaires, ont obtenu un rendement en diamino-1,3 méthyl-2 propane de 35 % par rapport à la thiamine. Dans cette diamine, isolée et comptée sous forme de dipicrate, se retrouve l'activité du produit de départ.

PARTIE EXPERIMENTALE (19)

Les points de fusion sont pris sur bloc Köfler, sauf spécification

REDUCTION DE LA DIMETHYL-2,5 HYDROXY-4 PYRIMIDINE PAR LE SODIUM ET L'ALCOOL : DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE.

A une solution bouillante de la pyrimidine (1,24 g, 10 mM) dans l'al-

cool absolu (40 cm³), on ajoute rapidement, par le sommet du condenseur à reflux, 3,7 g de sodium, coupé en petits morceaux. Lorsque la réaction se calme, on ajoute 20 cm³ d'alcool absolu et poursuit le reflux pendant une heure, afin de dissoudre les dernières traces de sodium. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et chasse l'alcool et l'ammoniac formé par distillation à la pression atmosphérique. On soumet ensuite le résidu à un entraînement à la vapeur, jusqu'à ce que le distillat ne soit plus basique. On acidifie ce dernier avec HCl concentré (30 cm³) et évapore à sec. Le résidu obtenu cristallise par agitation dans l'alcool absolu. C'est le dichlorhydrate de diamino-1,3 méthyl-2 propane (800 mg, Rdt = 50 %). On le recrystallise dans l'alcool à 96°, F = 195-97° (non corrigé).

Analyse C ₄ H ₁₄ N ₂ Cl ₂	Calculé % :	C 29,85	H 8,70	N 17,40
	Trouvé :	30,50	8,94	17,79
				17,71

DIBENZAMIDO-1,3 METHYL-2 PROPANE, préparé par la méthode SCHOTTEN-BAUMANN à partir du dichlorhydrate. Recrystallisation dans le benzène, F = 139° (non corrigé).

Analyse C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	Calculé % :	C 72,95	H 6,80	N 9,45
	Trouvé :	72,82	6,89	9,44

Recrystallisation dans l'acétone : F = 92-93° avec effervescence, solidification et F = 139° (non corrigé).

Ces constantes, y compris le double point de fusion, sont en accord avec celles qui ont été publiées (13, 16, 17).

DEGRADATION DE L'ACIDE METHYL-2 HYDROXY-4 PYRIMIDINE METHYLTHIOACETIQUE-5 PAR LE SODIUM ET L'ALCOOL : DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE.

A une solution bouillante de 642 mg (3 mM) de cet acide dans 40 cm³

d'alcool fraîchement distillé en présence d'alcoolate de sodium, on ajoute en quelques minutes, par le sommet du condenseur à reflux, 12 g de sodium coupé en petits morceaux. Lorsque la réaction s'est calmée, on achève la dissolution du sodium par addition de 80 cm³ d'alcool. On refroidit, ajoute 30 cm³ d'eau, chasse l'alcool par distillation et on entraîne le résidu aqueux basique à la vapeur. Le distillat (200 cm³) est acidifié par HCl N (10 cm³), puis évaporé à sec. Le résidu cristallise par agitation dans l'alcool absolu. C'est le dichlorhydrate du diamino-1,3 méthyl-2 propane (240 mg), qui est recristallisé dans l'alcool à 96°, F = 195-97° (non corrigé).

ACIDE β AMINOISOBUTYRIQUE.

Le milieu, après entraînement à la vapeur de la diamine, est soumis à une chromatographie sur papier. On utilise du papier Whatman n° 1 et la technique descendante.

La phase mobile, que nous appellerons système A, est n- butanol - acide acétique - eau (2 : 1 : 1). On révèle à la ninhydrine (solution à 0,1 % dans le n- butanol).

Nous observons une tache $R_F = 0,62$, identique à celle présentée par un échantillon authentique d'acide β aminoisobutyrique.

Une petite partie du cycle pyrimidique s'est donc ouverte avant de subir une réduction totale.

Chapitre III

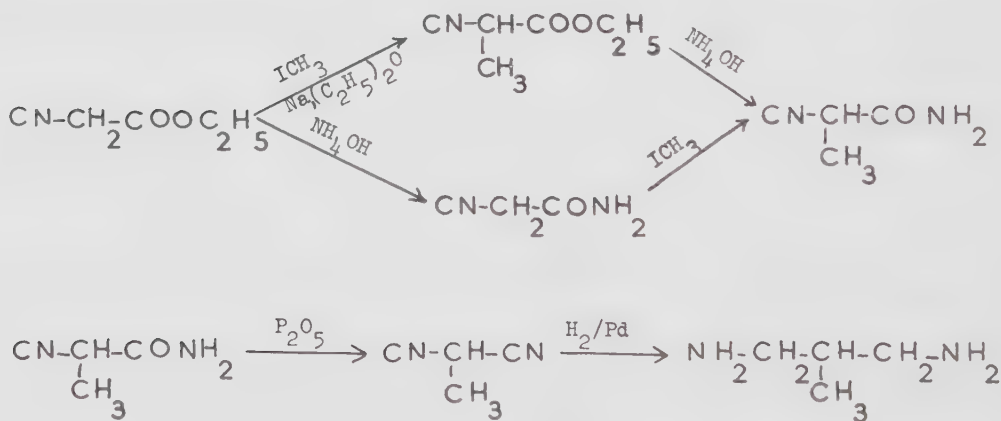
-:-:-

SYNTHESES DU DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE

Pour les comparaisons et surtout pour essayer de poursuivre la dégradation de cette diamine en C_4 , nous avons recherché une synthèse commode de cette dernière.

Deux voies d'accès se présentent dans la littérature.

La méthode de STRACK et SCHWANEBERG (17), adaptation de celle de BONE et PERKIN (20), prend comme point de départ le cyanacétate d'éthyle.

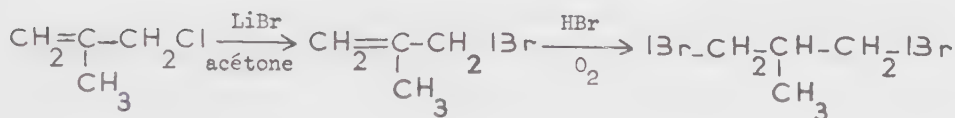


L'application de ce procédé nous a donné de mauvais rendements et a

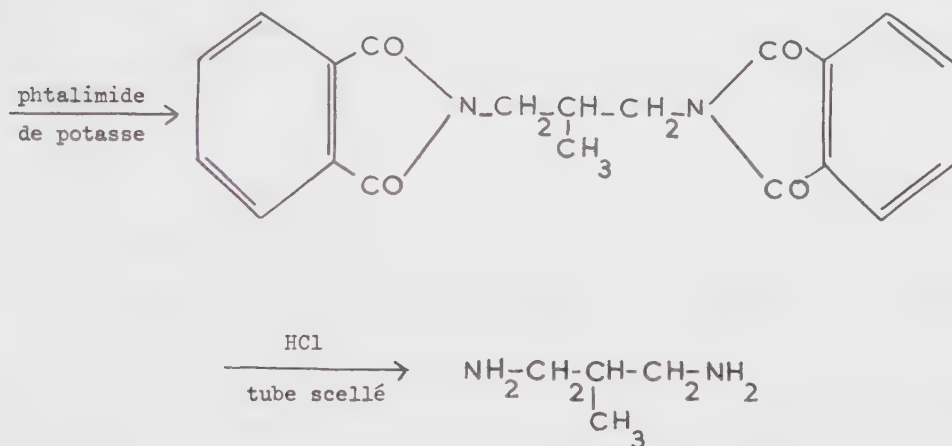
été rapidement abandonné. L'emploi, lors de la dernière étape, de quantités importantes de palladium, le rendait d'autre part peu rentable.

La combinaison des procédés de BREWSTER (21) et MANN (16) semblait plus prometteuse.

BREWSTER décrit la synthèse du dibromo-1,3 méthyl-2 propane :



MANN transforme ce dérivé dibromé en diamine par application de la méthode de GABRIEL :

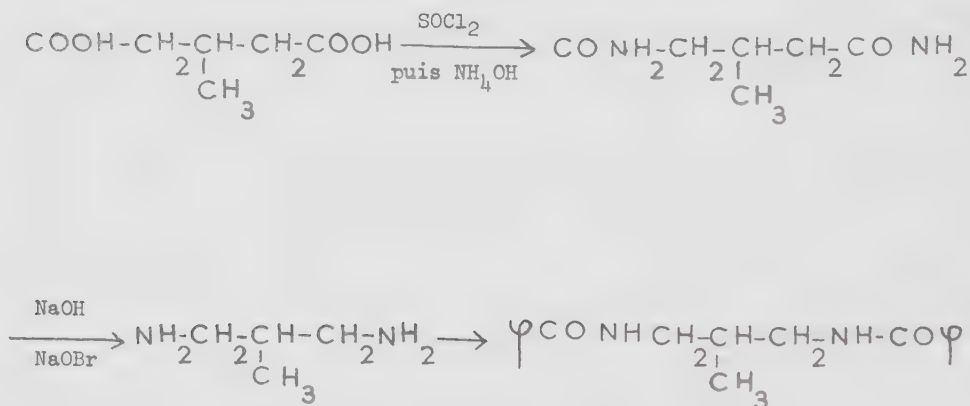


En reproduisant les conditions de BREWSTER pour la fixation anti-MARKOWNIKOFF de HBr, à savoir un simple barbotage préalable d'air dans le bromure

de méthallyle avant l'arrivée de HBr gazeux, nous avons été gêné par le manque de reproductibilité de l'addition, le produit de fixation selon MARKOWNIKOFF se formant souvent en quantité importante.

Nous avons modifié l'étape de l'hydrolyse du dérivé diphtalimide : l'action de HCl en tube scellé est en effet peu commodément applicable sur de grosses quantités. Nous avons réalisé une hydrolyse par la potasse concentrée, à la température ordinaire (22), la diamine étant finalement isolée par distillation à sec du milieu.

Mais des résultats plus reproductibles nous ont été livrés par une troisième méthode, prenant pour point de départ l'acide β méthylglutarique.



Cette méthode a en plus l'avantage d'extraire la diamine sous forme de son dérivé dibenzoylé, utilisable directement pour la dégradation.

Le passage de l'acide à la diamide donne un rendement assez faible, de l'ordre de 30 %, le passage au dérivé dibenzoylé un rendement de 50 % environ.

PARTIE EXPERIMENTALE

SYNTHESES INDEPENDANTES DE DERIVES DU DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE

a) A partir du dibromo-1,3 méthyl-2 propane.

Ce procédé décrit (16, 21) a été modifié comme suit à l'étape de l'hydrolyse du dérivé diphtalimido.

10 g de diphtalimido-1,3 méthyl-2 propane sont ajoutés à une solution de 16,4 g de potasse dans 42 cm³ d'eau. La dissolution est totale en 24 heures. On distille à sec sous pression réduite, on rajoute 45 cm³ d'eau au résidu solide et on redistille à sec. On acidifie les distillats réunis par 35 cm³ d'HCl N et on les concentre sous pression réduite. Le dichlorhydrate de la diamine (3,7 g) précipite par addition d'alcool au résidu. On le recristallise dans l'alcool à 96°, F = 195-197° (non corrigé), Rdt = 80 %.

b) Par la dégradation d'HOFMANN.

- Synthèse de la β méthylglutadamide.

A 29,2 g d'acide β méthylglutarique (23) sec à 40°, on ajoute 71,4 g de chlorure de thionyle. On fait bouillir deux heures à reflux, puis on chasse l'excès de réactif par chauffage à 80° sous pression réduite, après avoir ajouté du benzène sec, pour faciliter l'entraînement. Le résidu liquide, orangé, (21,3g) est versé goutte à goutte dans l'ammoniaque concentrée (200 cm³), agitée vigoureusement et refroidie extérieurement par de la glace, de façon que la tempéra-

ture ne dépasse pas 15°. On filtre, concentre le filtrat à mi-volume sous pression réduite et refroidit à 0°. La diamide précipite (8 g) et on la recristallise dans l'alcool à 96°, F = 189-190°.

Analyse $C_6H_{12}O_2N_2$	Calculé % :	C 50,00	H 8,33	N 19,44
	Trouvé :	49,47	8,60	19,23
		49,70	8,38	

- Synthèse du dibenzamido-1,3 méthyl-2 propane.

On prépare une solution de 16 g de brome dans 23 g de soude, 45 cm³ d'eau et 65 g de glace. On agite la solution, et on y ajoute par petites portions, 7,2 g de l'amide précédente. On chauffe 4 heures à 90°, refroidit, filtre et traite, avec agitation vigoureuse, par 18 g de chlorure de benzoyle. Le produit obtenu est mis en suspension et agité 5 minutes dans NaOH 10 % (50 cm³), on filtre, sèche et recristallise dans le benzène le dérivé dibenzoylé (7 g, Rdt = 50 %), F = 139°. (non corrigé).

C h a p i t r e I V

-:-:-

ESSAIS DE DEGRADATION CHIMIQUE DU DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE

Deux sortes de dégradation ont été envisagées.

D'abord des essais de passage à l'acide méthylmalonique lequel, par décarboxylation, livrerait les carbones 4 et 6. Ces essais furent négatifs.

Ensuite, une dégradation KUHN-ROTH, qui, sous forme d'acide acétique, isole le carbone 5 et le groupement méthyle en position 5.

I - Essais de passage à l'acide méthylmalonique.

Des essais de passage direct du chlorhydrate de diamino-1,3 méthyl-2 propane à l'acide méthylmalonique, par oxydation permanganique en milieu alcalin (24), n'ont pas abouti. Aucun produit défini n'a pu être isolé du milieu réactionnel.

Nous avons alors essayé de passer par l'intermédiaire du méthyl-2 propanediol-1,3, en réalisant une désamination nitreuse.

L'utilisation de la méthode classique de désamination au nitrite de sodium n'a donné aucun résultat. On pouvait d'ailleurs s'attendre à des transpositions compliquées.

En 1955, Emil H. WHITE (25) a décrit une nouvelle méthode pour réaliser la désamination des amines aliphatiques. Elle comprend l'acylation de l'amine, la nitrosation de l'amide et l'élimination thermique de l'azote pour former l'ester. Ce nouveau procédé donne de meilleurs rendements que la désamination usuelle et les produits obtenus ne contiennent pas de mélange d'isomères.

Nous avons essayé ce procédé sur le dibenzamido-1,3 méthyl-2 propane. Si le dérivé dinitrosé a pu être préparé avec un bon rendement, la suite des réactions n'a pas été satisfaisante. En particulier le passage du méthyl-2 propanediol-1,3 à l'acide méthylmalonique n'a pu être réalisé, la méthode préconisée par PUMMERER, HAHN et JOHNE (26) n'ayant pu être reproduite.

II - Isolement du méthyle en position 5 et du carbone 5 - Dégradation de KUHN-ROTH.

La dégradation KUHN-ROTH, précédemment décrite (9, 10), a été appliquée sans difficultés à deux dérivés du diamino-1,3 méthyl-2 propane : le dichlorhydrate et le dérivé dibenzoylé.

Par application de cette méthode d'oxydation, ESTRAMAREIX a montré (27) que l'activité était localisée uniquement sur l'un ou l'autre des carbones 4 et 6, ou les deux.

PARTIE EXPERIMENTALE

N,N'- DIBENZOYL N,N'- DINITROSO DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE.

Dans un mélange de 15 cc d'acide acétique glacial et 75 cc d'anhydride

acétique, on introduit 2,2 g de dibenzamido-1,3 méthyl-2 propane. A l'ensemble, refroidi dans la glace, on ajoute, pendant 5 heures, 22 g de nitrite de sodium, par petites portions. On laisse reposer quelques heures à 0°. On laisse ensuite la température monter à 12°, puis verse l'ensemble dans un grand b cher contenant un peu d'eau et beaucoup de glace. La température du mélange obtenu est de -10 C environ. On agite, transvase dans un décanteur et extrait quatre fois à l'éther (une fois 150 cc, 2 fois 100 cc et une dernière fois 50 cc).

Le solide jaune, qui était en suspension dans la solution initiale, passe dans la phase  th r e. On lave les extraits à l'eau froide, avec une solution froide à 5 % de carbonate de sodium (environ 250 cc), puis de nouveau à l'eau froide. On sèche une nuit sur sulfate de sodium. L'éther est éliminé sous pression réduite, d'abord à froid, puis à 35 . Les dernières traces d'acide acétique sont éliminées par évaporation sous vide.

Le résidu solide obtenu est cristallisé dans un mélange éther - éther de pétrole.

On obtient ainsi 1,65 g de cristaux jaunes. F = 89 C avec décomposition. (Rdt = 63 %).

Ce produit se décompose lentement à la température ambiante.

Analyse $C_{18}H_{18}N_4O_4$	Calculé % :	C 61,02	H 5,08	N 15,82
	Trouvé :	61,41	5,44	15,59
		61,51	5,52	15,62
				15,72

ESSAIS D'OXYDATION DU METHYL-2 PROPANEDIOL-1,3 EN ACIDE METHYLMALONIQUE.

Avant d'envisager la d nitrosation du composé précédemment préparé, nous avons étudié l'oxydation d'un échantillon synthétique de méthyl-2 propane-

diol-1,3. Ce diol se prépare facilement par réduction, au moyen de LiAlH_4 , du méthylmalonate d'éthyle (28).

L'oxydation permanganique en milieu alcalin ne donne pas d'acide méthylmalonique. D'ailleurs, SOKOWNIN, en faisant cette même oxydation sur 3 g d'alcool, obtient une quantité tellement faible d'acide méthylmalonique qu'il peut juste en prendre un point de fusion (29).

PUMMERER, HAHN et JOHNE, en oxydant 1 g de cet alcool par de l'acide nitrique à 5 %, à température ambiante, obtiennent 350 mg d'acide méthylmalonique pur (26).

Nous avons trouvé que la réaction d'oxydation nitrique ne démarrait, à froid, qu'avec de l'acide de densité 1,42. Seul l'acide oxalique fut isolé dans les produits de la réaction.

Nous avons donc abandonné cette éventuelle méthode de dégradation, ceci d'autant plus que nous disposions de la méthode KUHN-ROTH.

DEGRADATION DE KUHN-ROTH, APPLIQUEE A DEUX DERIVES DU DIAMINO-1,3 METHYL-2 PROPANE.

Les conditions sont exactement les mêmes que celles décrites précédemment. On utilise, pour les trois essais ci-dessous, un mélange oxydant constitué de 10 cc d'acide chromique $4N$ et 2,5 cc d'acide sulfurique concentré.

Dichlorhydrate du diamino-1,3 méthyl-2 propane.

Expérience	Poids de l'échantillon	Quantité de soude 0,098N après deux entraînements	Rendement CH_3COOH
1	80,5 mg	3 cc	59 %
2	79,6 mg	2,9 cc	58 %

Dibenzamido-1,3 méthyl-2 propane.

Poids traité : 74 mg (1/4 millimole), cela a nécessité 2,2 cc de soude 0,098 N, après deux entraînements à la vapeur, soit un rendement de 88 %.

Grâce à cette dégradation de la thiamine en diamino-1,3 méthyl-2 propane, suivie d'une oxydation KUHN-ROTH, ESTRAMAREIX a pu montrer (27) que l'activité de la partie pyrimidique de départ était localisée uniquement sur l'un ou l'autre des carbones 4 et 6, ou les deux.

Cette méthode, bien qu'immédiatement exploitable, introduit entre les carbones 4 et 6 une équivalence qui n'existe pas dans le produit de départ. C'est la raison pour laquelle nous avons poursuivi simultanément la recherche d'autres dégradations de la partie pyrimidique de la thiamine.

-:-:-:-

B - DEGRADATION PAR REDUCTION CATALYTIQUE DU NOYAU PYRIMIDIQUE.

UTILISATION DU PLATINE D'ADAMS DANS L'ACIDE ACETIQUE GLACIAL.

L'hydrogénation catalytique du noyau pyrimidique a été entreprise dans l'espoir de réduire le cycle, tout en préservant le groupement carbonyle en position 4. Celui-ci pourrait alors se transformer en groupe carboxylique par ouverture hydrolytique de l'hydropyrimidine formée. Ainsi, la différenciation entre les carbones 4 et 6 serait réalisée.

Cette étude devait nous conduire à un mode d'ouverture nouveau, à notre connaissance, en série pyrimidique.

INTRODUCTION ET BIBLIOGRAPHIE

La réduction catalytique des dihydroxy-2,4 pyrimidines est relativement facile. C'est ainsi que l'uracile se transforme en dihydro-5,6 uracile (30), le passage se faisant à pression et température ordinaires, dans l'acide acétique glacial en présence de platine d'Adams (31). La réduction de l'acide orotique est plus difficile (31). Les dérivés dihydro-5,6 s'ouvrent aisément en milieu acide ou alcalin et donnent finalement des acides β aminés (32, 33).

Très peu d'études ont été faites sur la réduction catalytique des monohydroxy-4 pyrimidines. V. et D. SKARIC et GASPERT (34) remarquent que l'hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4 pyrimidine par le platine d'Adams dans l'éthanol ne se produit pas. Cependant, une lente réduction a lieu en présence de rhodium sur charbon, sous pression. Le composé tétrahydrogéné qui se forme, isolé sous forme cristallisée donne, en milieu acide ou alcalin, de la β alanine.

EVANS et SHANNON (35), par réduction de cette même hydroxy-4 pyrimidine, dans l'acide acétique dilué en présence de palladium sur charbon, obtiennent des produits mal définis.

Il faut remarquer que, le plus souvent, les auteurs se proposent de préparer les di ou tétrahydropyrimidines (36, 37), familles mal connues, et l'ouverture de ces cycles fragiles, essentielle pour nous, serait parasite pour eux.

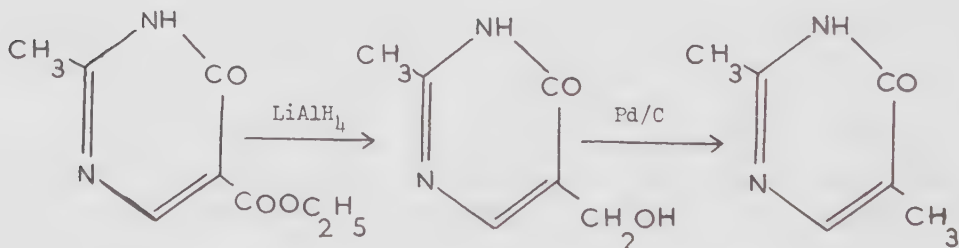
C'est ainsi que AFT constate (38) que la réduction nucléaire de pyrimidines substituées par des groupements amino ou méthyle conduit à des mélanges de produits. En cherchant à préparer, par l'emploi de la méthode usuelle de SCHOTTEN-BAUMANN, des dérivés benzoylés de tétrahydro-3,4,5,6 pyrimidines, il ne peut isoler que des dérivés de produits de dégradation, mais il échoue dans l'analyse chromatographique de ces derniers.

LA DIMETHYL-2,5 HYDROXY-4 PYRIMIDINE.
ETUDE DE SA REDUCTION CATALYTIQUE.

I - Synthèse de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine.

Avant d'entreprendre une étude de la réduction de cette pyrimidine, il nous fallait disposer d'une méthode de synthèse commode et à rendement acceptable. L'obtention par la dégradation de la thiamine (8) n'est pas à recommander à cause de l'étape de la désulfuration au nickel de Raney, pénible à appliquer sur de grosses quantités.

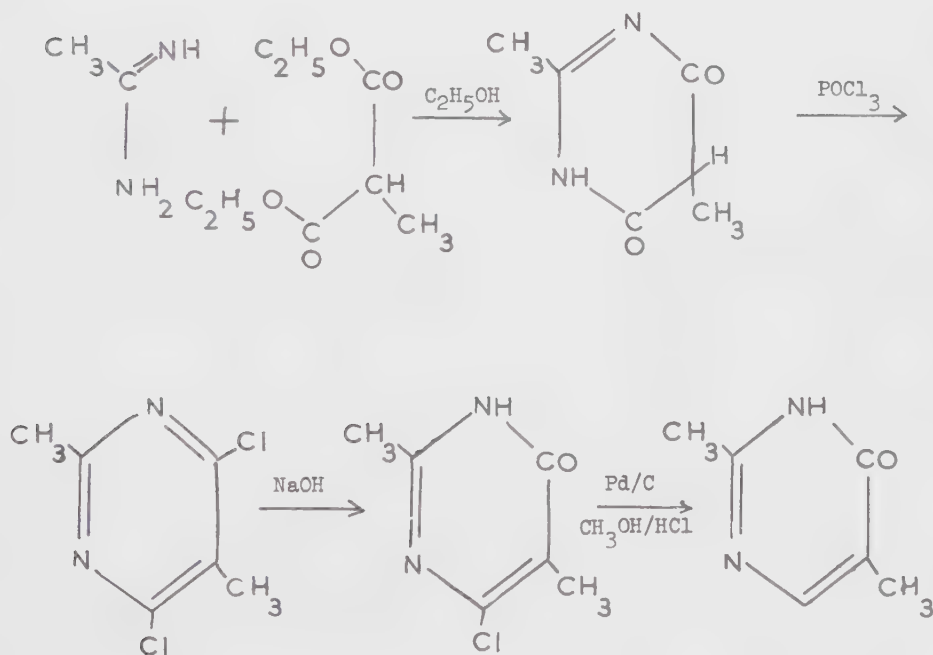
Les méthodes décrites de synthèse directe par condensation (39, 40) ont des rendements faibles. HIRSHFELD (19) obtient ce composé avec un rendement de 18 % à partir de la méthyl-2 hydroxy-4 carbéthoxy-5 pyrimidine par la suite de réactions suivante :



L'utilisation de grosses quantités d'hydrure de lithium et aluminium rend ces réactions peu rentables, pour un but synthétique. En effet la préparation de 10 grammes seulement de pyrimidine exige 90 grammes d'hydrure.

Nous avons eu recours à une voie plus efficace, la réduction catalytique de l'analogue chloro-6, au moyen de charbon palladié en milieu acide.

La diméthyl-2,5 hydroxy-4 chloro-6 pyrimidine est facilement préparée en employant la méthode de HENZE, CLEGG et SMART (41). Nous avons alors constaté que le groupement chloro en position 6 était chassé de façon pratiquement quantitative par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon, comme cela se produit pour l'analogue propyl-2 (42). L'ensemble des réactions est le suivant :



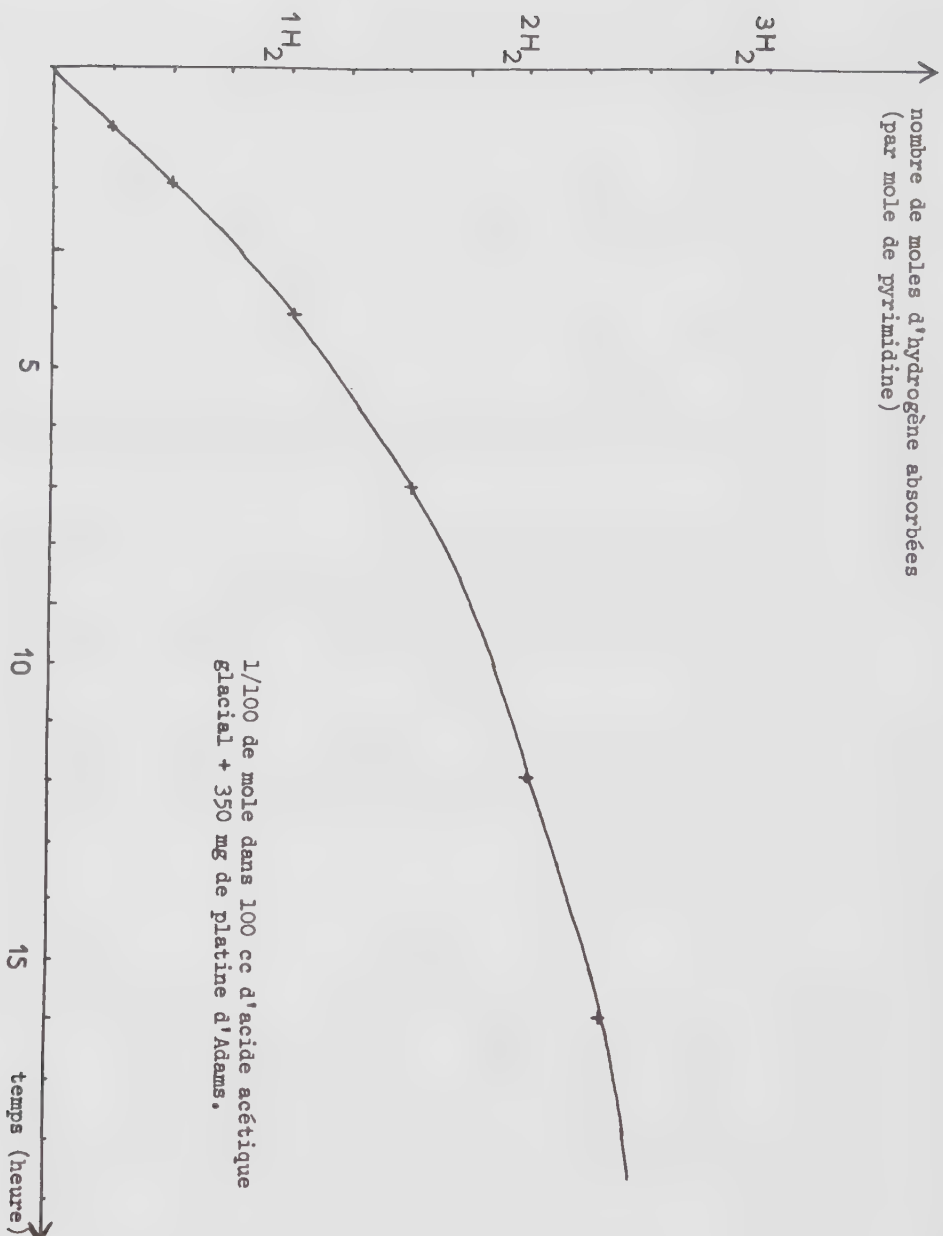


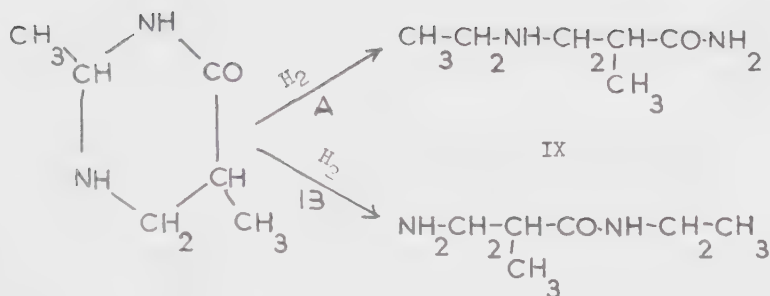
Figure 1 : Réduction catalytique de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine.

II - Réduction catalytique de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine. Existence d'un type nouveau d'ouverture du cycle.

L'hydrogénation n'a pas lieu en présence de platine d'Adams, en solution alcoolique. Dans l'acide acétique glacial, une réduction lente se produit, à pression et température ordinaires. Nous avons constaté qu'elle s'arrêtait après consommation d'environ trois molécules d'hydrogène (figure 1) et nous avons obtenu, avec un rendement élevé (73 %), un composé cristallisé, mais pas absolument pur, par benzylation de l'huile ϕ qui résulte de la réduction. Ce composé ne peut être totalement purifié par de simples cristallisations successives.

Cette huile ϕ , chromatographiée sur papier, est séparée en deux produits basiques. Par chromatographie préparative sur colonne de cellulose de ϕ , suivie de la benzylation des fractions, on sépare, à l'état pur, deux dérivés benzoylés (VI) (42 %) et (VII) (11 %) (page 39). (VII) est la benzoylamino-3 méthyl-2 propionamide, composé connu (43). D'ailleurs, la tache chromatographique d'un échantillon synthétique d'amino-3 méthyl-2 propionamide (VIII) est identique à un des deux spots basiques de l'huile ϕ . Par hydrolyse basique de celle-ci, ce spot disparaît au profit de celui de l'acide β aminoisobutyrique.

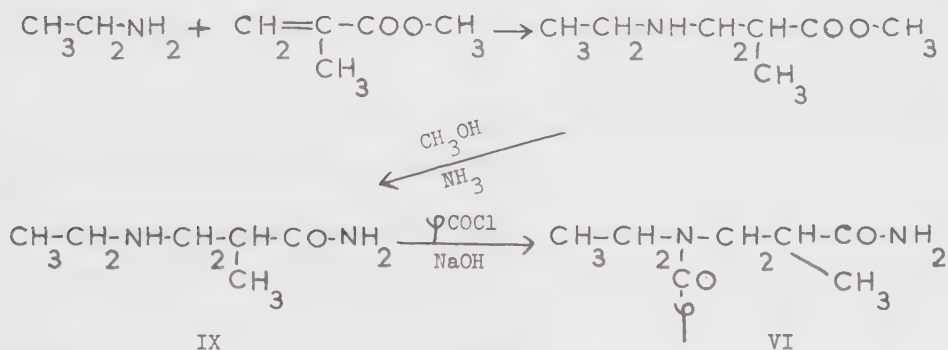
Restait à identifier le composé (VI), qui se forme en quantité importante. Sa formule brute est $C_{13}H_{16}N_2O_2$; il résulte donc de la fixation de trois molécules d'hydrogène sur la pyrimidine de départ. Soumis à une dégradation d'HOFMANN, (VI) livre une amine benzoylable. Il renferme donc une fonction amide primaire. Dans ces conditions, la troisième molécule d'hydrogène absorbée servirait à hydrogénéoliser la pyrimidine réduite par les deux premières molécules, la rupture se faisant entre le carbone 2 et un des deux azotes, selon un des deux processus suivants :



Le processus B, qui livre une amide secondaire, est à écarter. Le spectre de résonance magnétique nucléaire de (VI) (figure 2) confirme cette hypothèse. En effet, cette hydrogénolyse libère un groupement éthyle, qui donne lieu à un triplet net, à 51,3 ~~ppm~~ (voir partie expérimentale).

(VI) est donc le dérivé benzoylé de l'éthylamino-3 méthyl-2 propionamide.

Ceci est confirmé par une synthèse indépendante de (VI), effectuée de la façon suivante :



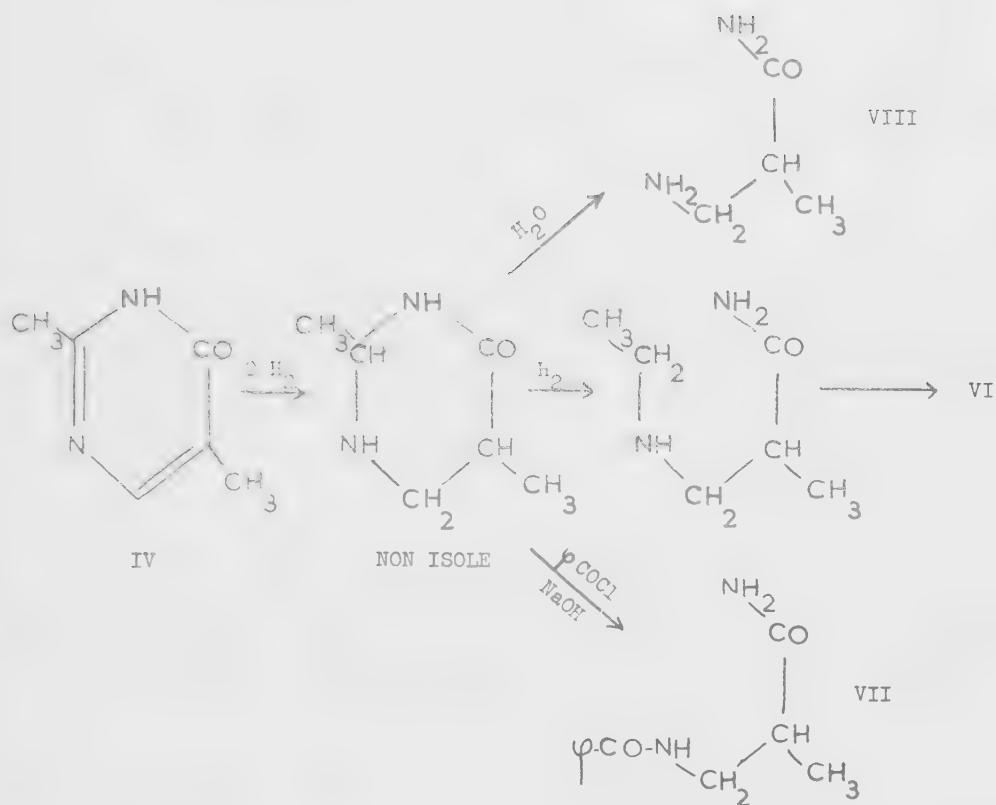
L'action des amines sur le méthacrylate de méthyle est connue. En reproduisant les conditions décrites par HOWTON (44) pour une réaction analogue, nous obtenons l'éthylamino-3 méthyl-2 propionate de méthyle avec un bon rendement (75 %). L'ammoniolysé de cet ester, effectuée de façon classique, ne pose pas de difficultés.

L'identité du dérivé benzoylé synthétique avec (VI) est complète.

Il apparaît donc que la réduction catalytique de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine se fait en deux temps, qui sont d'ailleurs lents tous les deux : en premier temps, il y a saturation des deux doubles liaisons du cycle avec formation d'une tétrahydropyrimidine, ceci correspondant à ce que l'on pouvait attendre. Mais, en un deuxième temps, il y a rupture hydrogénolytique partielle entre le carbone 2 et l'azote 3, réaction jamais observée à notre connaissance dans la chimie des composés pyrimidiques.

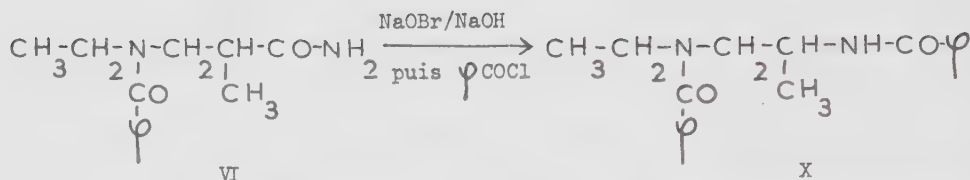
L'isolement, par benzoylation de l'huile ϕ , du composé (VII) prouve d'une part que cette hydrogénolyse n'est pas totale et d'autre part confirme l'instabilité des cycles pyrimidiques réduits dans les conditions basiques de la réaction de SCHOTTEN-BAUMANN (38).

On peut rendre compte de l'ensemble des réactions de réduction de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine par le schéma suivant :



Le composé de rupture hydrogénolytique, isolé à l'état de dérivé benzoylé (VI), contient tous les carbones de l'hétérocycle et celui du méthylène de jonction. Mais cette fois, aucune équivalence artificielle entre les carbones 4 et 6 n'a été introduite par la réaction de dégradation.

(VI) peut perdre le carbonyle amidique (carbone 4 de la pyrimidine) par traitement à l'hypobromite de sodium :



Dans une expérience de biogénèse, la différence d'activité entre les deux composés (VI) et (X) permet donc d'atteindre l'activité du carbone 4 de la partie pyrimidique de la thiamine. Evidemment, le rendement en benzoylamino amide (VI) n'est que de 42 %, mais ceci tient à l'imperfection de la méthode de séparation et il est certain que, dans une expérience avec des substrats radioactifs et par entraînement avec un diluant inactif, on pourrait obtenir un rendement très supérieur.

Cette méthode de dégradation catalytique nous permet donc d'accéder au carbone 4, le seul qui manquait. De plus, le passage de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine à l'éthylamino-3 méthyl-2 propionamide, par réduction et hydrogénolyse du cycle est la première réaction de ce type observée en série pyrimidique.

Certes, SNYDER et FOSTER (45) ont mis en évidence une ouverture de ce genre, bien qu'ayant lieu entre l'azote 1 et le carbone 6, mais dans des conditions beaucoup plus dures. Il s'agit d'une réduction catalytique, sous pression et à haute température, en présence de nickel de Raney, d'une base de Mannich de la diméthyl-2,6 hydroxy-4 pyrimidine:

vide, à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu est extrait au chloroforme bouillant ($100 + 50 + 50 \text{ cm}^3$) et l'extrait recristallisé dans l'acétone. On obtient 3 g de produit, $F = 178^\circ\text{C}$ (Rdt : 90 %), identique à la pyrimidine préparée de façon habituelle.

b) Hydrogénation catalytique.

I - On agite dans l'hydrogène à pression normale et température ambiante 1,24 g (10 mmoles) de la pyrimidine ci-dessus, dans 100 cm^3 d'acide acétique glacial en présence de 350 mg de platine d'Adams. L'absorption de trois molécules d'hydrogène (par molécule de pyrimidine) demande environ 24 heures. On évapore le solvant à moins de 45° sous pression réduite, ce qui donne une résine incolore ϕ .

II - Etude de la composition de la résine brute ϕ . Chromatographie sur papier.

Toutes les chromatographies sur papier que nous décrirons maintenant seront faites, sauf indication contraire, sur papier Whatman n° 1, la phase mobile étant un mélange n- butanol : eau : acide acétique (2 : 1 : 1), que nous appellerons système A. On utilise la technique descendante et révèle à la ninhydrine (0,1 % dans le n- butanol) ou au bleu de bromophénol (0,04 % dans l'alcool à 95°).

La résine ϕ donne deux spots :

$$R_{F_1} = 0,56 \quad (\text{ninhydrine, bleu de bromophénol})$$

$$R_{F_2} = 0,66 \quad (\text{bleu de bromophénol seulement})$$

La première tache ($R_{F_1} = 0,56$) a le même R_F que la méthyl-2 amino-3 propionamide. Cette identification est confirmée par le comportement dans la

soude normale : après 2 heures à 100°C, elle s'atténue et il apparaît une tache $R_F = 0,61$ (acide β aminoisobutyrique), qui devient ensuite la seule observable si on prolonge la dégradation.

La tache $R_F = 0,66$ du produit brut a le même R_F que l'éthylamino-3 méthyl-2 propionamide² (voir la synthèse de ce produit ci-dessous).

Chromatographie sur colonne de cellulose : séparation en amino-3 méthyl-2 propionamide et éthylamino-3 méthyl-2 propionamide.

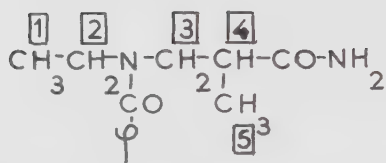
La cellulose Whatman utilisée est lavée à l'eau distillée, traitée trente minutes par une solution diluée (5 %) et bouillante d'acide acétique, lavée de nouveau à l'eau, l'alcool bouillant et l'éther, puis enfin séchée à 110°C. La colonne a 45 cm de hauteur et 2,5 cm de diamètre. La composition des fractions de 10 cm³ est examinée par chromatographie sur papier. On élue par le système A. Poids traité : 500 mg de résine ϕ .

1) Fractions 15 - 16 - 17 ; $R_F = 0,66$. On évapore à sec et benzoyle le résidu : on obtient ainsi le méthyl-2 benzoyléthylamino-3 propionamide $F=184-5^\circ$, identique (point de fusion et spectre infra-rouge) à un dérivé authentique (Rendement : 200 mg).

Analyse $C_{13}H_{18}O_2N_2$	Calculé % :	C 66,66	H 7,69	N 11,97
	Trouvé :	66,29	8,00	11,91

Spectre de résonance magnétique nucléaire. (R.M.N.) (figure 2).

Ce spectre, ainsi que tous ceux qui suivront, a été pris à 60 Mc sur un appareil A 60, à 25°. Toutes les références sont prises par rapport au tétraméthylsilane externe, dans le tétrachlorure de carbone.



Dans l'acide trifluoracétique, les résultats sont les suivants :

Un triplet $\delta_1 = 51,3 \text{ Hz} = 0,85 \text{ p.p.m.}$
 $J_{12} = 6,8 \text{ Hz}$

Un doublet $\delta_5 = 61,2 \text{ Hz} = 1,02 \text{ p.p.m.}$
 $J_{45} = 6,9 \text{ Hz}$

Le reste des raies, dû à 2, 3 et 4 forme un ensemble compact non résolu, compris entre 2,7 et 3,7 p.p.m.

Présence d'un pic de NH_3^+ à $\delta = 455 \text{ Hz} = 7,58 \text{ p.p.m.}$

Présence d'un multiplet dû au benzène vers $\delta = 7,2 \text{ p.p.m.}$

2) Fractions 18 - 23 ; elles contiennent un mélange. On les réunit et les repasse sur la même colonne (fractions "primes").

3) Fractions 16' - 17' - 18'. On peut faire cristalliser encore 180 mg de la benzoylamide F = 184°, obtenue à partir de 15 - 16 - 17.

4) Fractions 19' - 20' : mélange. Dérivés benzoylés F = 170-183°.

5) Fraction 21'. Par benzoylation, on peut obtenir 85 mg de méthyl-2 benzoylamino-3 propionamide, F = 203°, identique (point de fusion) à un dérivé authentique.

Dérivés de l'acide méthyl-2 éthylamino-3 propionique.

a) Méthyl-2 éthylamino-3 propionate de méthyle.

On refroidit à -15°C une solution de 50 g d'éthylamine dans 155 cm^3 de méthanol et on ajoute goutte à goutte avec agitation une solution de 165 g de méthacrylate de méthyle dans 140 cm^3 de méthanol. On abandonne trois jours à température ambiante, évapore le méthanol et sépare le méthyl-2 éthylamino-3 propionate de méthyle par distillation (Rendement : 75 %)

$$E_b\ 0,5 = 51^{\circ}\text{C}.$$

Analyse $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	Calculé % :	C 57,90	H 10,41	N 9,64
	Trouvé :	57,62	10,41	9,60

b) Méthyl-2 éthylamino-3 propionamide.

On ajoute l'ester précédent (72,5 g) à 0° à du méthanol ammoniacal anhydre saturé. On abandonne une semaine à température ambiante, puis on élimine le méthanol sous vide. L'huile obtenue cristallise lentement dans un exsiccateur, sous vide sur de la potasse. On recristallise dans de l'acétate d'éthyle. $F = 53-4^{\circ}$. Aiguilles. $R_F = 0,66$.

Dérivé benzoylé : par benzoylation selon SCHOTTEN-BAUMANN du composé précédent, on obtient un dérivé que l'on recristallise dans du méthanol. $F = 185^{\circ}$.

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$	Calculé % :	C 66,66	H 7,69	N 11,97
	Trouvé :	66,92	7,55	12,08

Dibenzoyl-N, N' éthyldamino-2 méthyl-1 éthyldamine. (X)

A une solution de brome ($0,3 \text{ cm}^3$) dans 10 cm^3 d'eau contenant $1,2 \text{ g}$ de soude, on ajoute à 0° en agitant, la benzoyléthyldamino-3 méthyl-2 propionamide ($1,15 \text{ g}$), en une heure, par petites portions. On laisse 15 minutes à température ambiante, puis trois heures à $60-65^\circ$. Il se forme petit à petit une huile à la surface de la solution. On refroidit alors à 0° et ajoute $0,7 \text{ cm}^3$ de chlorure de benzoyle en agitant vigoureusement. Le solide blanc obtenu est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans du méthanol à 70% (4 cm^3), puis dans du benzène (3 cm^3). Rendement : 780 mg . $F = 125,5^\circ-130^\circ$.

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$

Calculé % : C 73,52

H 7,14

N 9,02

Trouvé : 73,43

7,03

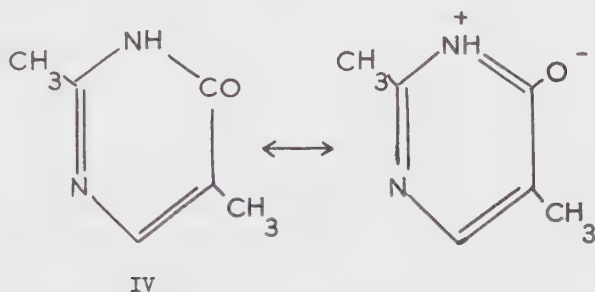
9,09

Chapitre III

-:-:-

BASE DE MANNICH DE LA DIMETHYL-2,5 HYDROXY-4 PYRIMIDINE. ESSAI DE REDUCTION CATALYTIQUE.

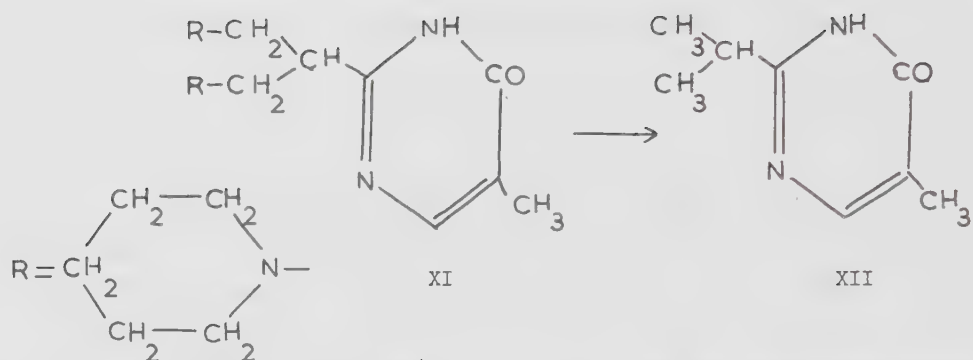
Vis-à-vis de la réaction de MANNICH, le groupement méthyle en position 2 doit avoir une grande réactivité chimique. La diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine (IV) présente des structures résonantes :



Le méthyle en 2 est alors "activé" non seulement par un groupe $-C=N-$, mais aussi par un groupe $-NH=$.

En effet, l'action de la pipéridine et du paraformaldéhyde dans l'acide acétique glacial livre une double base de Mannich, comme dans le cas de la diméthyl-2,6 hydroxy-4 pyrimidine.

Nous admettrons par analogie qu'il s'agit de la bis (pipéridinométhyl) méthyl-2 hydroxy-4 méthyl-5 pyrimidine. (XI)



Les tentatives pour obtenir une amide acyclique par hydrogénation de ce composé ont échoué. Dans les conditions de nos expériences, nous n'avons pu isoler que l'isopropyl-2 hydroxy-4 méthyl-5 pyrimidine (XII)

PARTIE EXPERIMENTALE

BIS (PIPERIDINOMETHYL) METHYL-2 HYDROXY-4 METHYL-5 PYRIMIDINE.

On utilise le mode opératoire décrit par SNYDER et FOSTER (45).

A une solution froide de 6,2 g de diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine dans 100 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute doucement 10,9 cm³ de pipéridine fraîchement distillée, puis 3,3 g de paraformaldéhyde.

On chauffe 1^h30 à reflux, laisse refroidir et évapore environ 40 cc d'acide acétique sous pression réduite, au moyen d'un évaporateur rotatif. On ajoute alors au résidu, refroidi, 50 cm³ d'éther, puis une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique. On extrait l'ensemble par des portions de 50 cm³ d'acétone (quatre fois) sèche

les extraits sur sulfate de sodium, évapore l'acétone sous pression réduite, à température ordinaire. Au résidu obtenu, on ajoute de l'acétone que l'on élimine lentement par un barbotage d'air sec. On obtient ainsi 3,7 g de produit brut. Une cristallisation dans l'acétone donne 2,6 g de produit. (Rendement : 22 %). F = 147-148°C.

Analyse	$C_{18}H_{30}N_4O$	Calculé % :	C 67,86	H 9,50	N 17,61
		Trouvé :	67,91	9,60	17,57

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA BASE DE MANNICH. ISOPROPYL-2 HYDROXY-4 METHYL-5 PYRIMIDINE.

Le nickel de Raney est sans effet, dans le méthanol, à pression et température ordinaires. A 150°, sous 60 atmosphères, on obtient l'isopropyl-2 hydroxy-4 méthyl-5 pyrimidine.

On dissout 1,62 g de la base de Mannich précédente dans 50 cm³ de méthanol et ajoute 3 g de nickel de Raney. On hydrogène pendant deux heures, à 150° et sous 60 kgs. On évapore le méthanol, il se produit un fort dégagement basique. Le résidu est cristallisé deux fois dans l'acétone. F = 157-162°C.

Analyse	$C_8H_{12}N_2O$	Calculé % :	C 63,13	H 7,95	N 18,41
		Trouvé :	62,64	7,97	18,23

Spectre U.V. Deux maxima :

225,5 mμ (ε = 6700) et 272,5 mμ (ε = 6300).

Chapitre IV

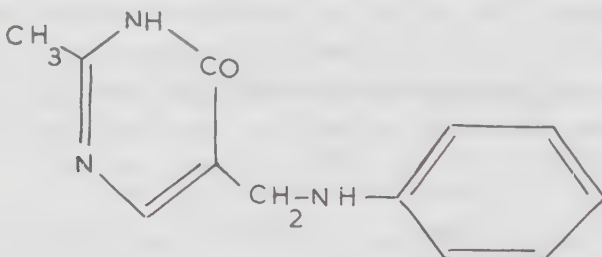
-:-:-

LA METHYL-2 HYDROXY-4 ANILINOMETHYL-5 PYRIMIDINE.

ETUDE DE SA REDUCTION CATALYTIQUE.

La fin de notre travail portera sur la réduction, par le platine d'Adams dans l'acide acétique glacial, à pression et température ordinaires, de quelques méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidines, afin de voir si une éventuelle généralisation de notre réaction de rupture hydrogénolytique est possible.

Nous commencerons, en la mettant volontairement à part, par l'étude de la méthyl-2 hydroxy-4 anilinométhyl-5 pyrimidine (XIII)



XIII

Ceci pour deux raisons. D'abord, cette pyrimidine est directement dérivée de la thiamine, avec un bon rendement, par simple action de l'aniline suivie d'une hydrolyse chlorhydrique. Son obtention étant ainsi très facile, une éventuelle ouverture pourrait être facilement exploitable pour des mesures radioactives. D'autre part, il est intéressant de voir si la présence d'un radical peu simple en position 5 peut introduire des perturbations dans l'étude de la rupture hydrogénolytique.

Effectivement, la réaction est compliquée par l'hydrogénolyse simultanée du groupement anilino, que l'on retrouve à l'état de cyclohexylamine, identifiée par chromatographie sur papier et préparation de son dérivé benzoylé. La réaction de rupture hydrogénéolytique entre le carbone 2 et l'azote 3 du cycle pyrimidique se produit également et conduit, comme précédemment, à un mélange de méthyl-2 éthylamino-3 propionamide (IX) (page 37) et de méthyl-2 amino-3 propionamide (VIII) (page 39). Seul ce dernier constituant est obtenu en quantité notable (35 %) par benzoylation du produit brut. Le premier, qui se formait en quantité très importante lors de la réduction catalytique de la diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine (IV) (page 15), n'est ici identifiable que par chromatographie sur papier.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHYL-2 HYDROXY-4 ANILINOMETHYL-5 PYRIMIDINE.

a) Préparation.

MATSUKAWA et YURUGI (46) ont décrit la préparation de la méthyl-2 amino-4 anilinométhyl-5 pyrimidine, à partir de la thiamine, avec un excellent rendement.

5,5 g de cette pyrimidine sont chauffés à reflux durant 17 heures avec 110 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. Après refroidissement, on évapore à sec, au moyen d'un évaporateur rotatif, alcalinise le résidu solide avec de l'ammoniaque concentrée, évapore de nouveau à sec, puis extrait trois fois le résidu avec du chloroforme bouillant (trois fois 100 cm³). On évapore les extraits chloroformiques et recristallise le résidu dans l'acétone.

On obtient 2,55 g de méthyl-2 hydroxy-4 anilinométhyl-5 pyrimidine
F = 178-79°C.

La méthyl-2 éthylamino-3 propionamide n'apparaît, par estimation visuelle de l'intensité du spot bleu, qu'en faible quantité dans le mélange hydrogéné.

II - Benzoylation : méthyl-2 benzoylamino-3 propionamide (VII) et N-benzoyl cyclohexylamine.

A l'huile brute, on ajoute, en refroidissant dans la glace, 25 cm³ de soude à 10 %. On extrait par 25 cm³ d'éther.

La solution aqueuse basique est, après séparation de la couche étherée, benzoylée selon SCHOTTEN-BAUMANN. Le composé obtenu est cristallisé dans du méthanol à 70 %. On obtient 327 mg de méthyl-2 benzoylamino-3 propionamide (VII) (Rendement : 35 %). F = 203°.

A la phase étherée, on ajoute un peu d'acide chlorhydrique. On élimine l'éther et benzoyle le résidu selon SCHOTTEN-BAUMANN. On isole ainsi le dérivé benzoylé de la cyclohexylamine. F = 145-46° (cristallisation dans le méthanol à 70 %).

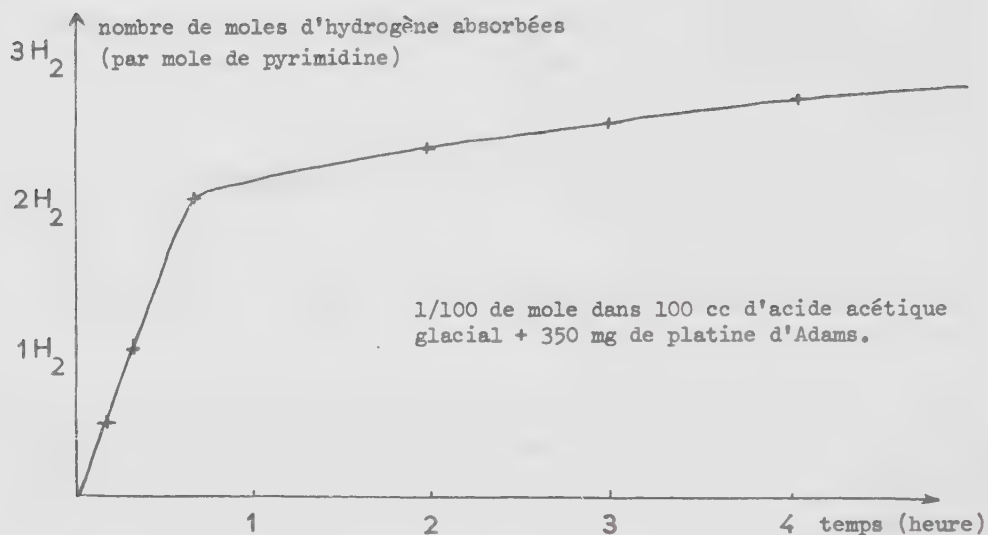


Figure 3 : Réduction catalytique de la méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidine.

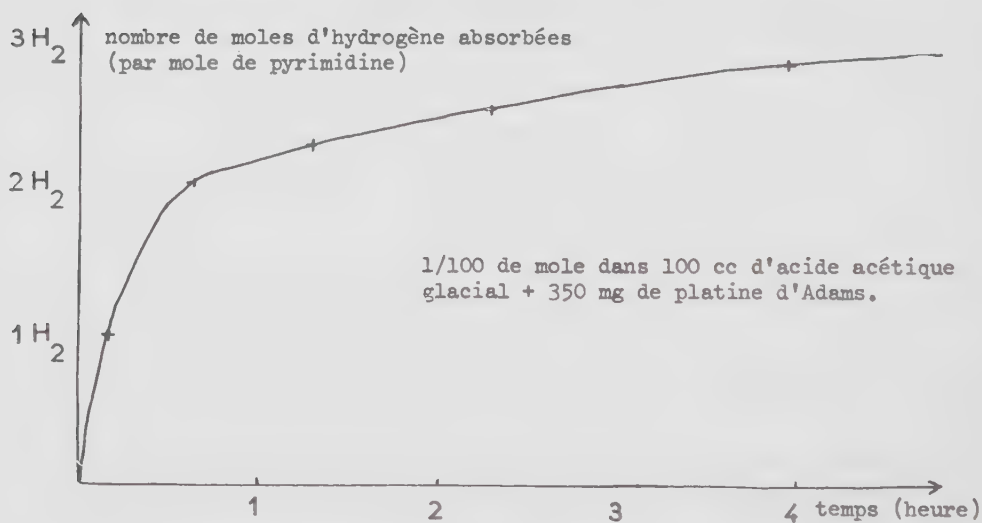


Figure 4 : Réduction catalytique de la diméthyl-2,6 hydroxy-4 pyrimidine.

Chapitre V

-:-:-

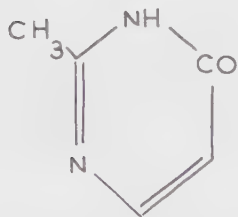
REDUCTION CATALYTIQUE DE QUELQUES METHYL-2 HYDROXY-4 PYRIMIDINES.

GENERALISATION DE LA REACTION DE RUPTURE HYDROGENOLYTIQUE.

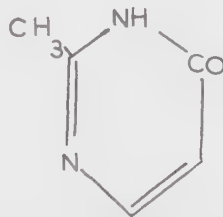
Le comportement, vis-à-vis de la réduction catalytique par le platine d'Adams dans l'acide acétique glacial, à pression normale et température ordinaire, de deux méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidines simples et connues a été étudié, à savoir :

la méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidine (XIV)

la diméthyl-2,6 hydroxy-4 pyrimidine (XV)



XIV

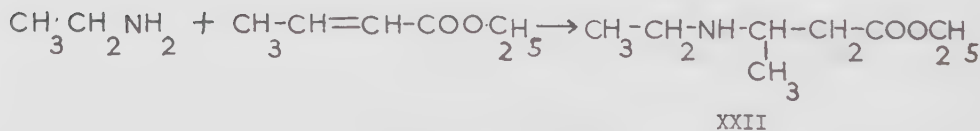
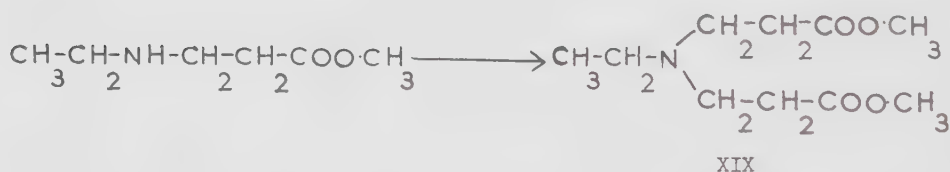
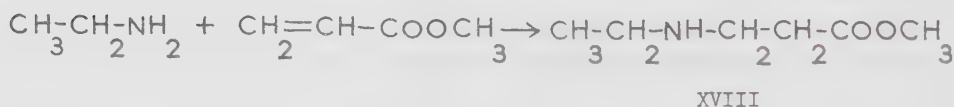


XV

Dans les deux cas, la réaction de rupture hydrogénolytique entre le carbone 2 et l'azote 3 se produit. La cinétique de la réduction est très significative : il y a d'abord absorption très rapide de deux molécules d'hydrogène (par molécule de pyrimidine), ceci correspondant à la réduction du cycle à l'état d'hydroxy-4 tétrahydropyrimidine, suivie d'une absorption beaucoup plus lente d'une troisième molécule (figures 3 et 4) correspondant à l'hydrogénolyse.

Cette différence très nette dans la vitesse des deux processus successifs de la réduction nous a permis d'arrêter l'hydrogénation de façon précise au stade tétrahydro et d'isoler ces composés peu connus. Dans le cas de la diméthyl-2,6 hydroxy-4 pyrimidine, en particulier, nous avons pu isoler, avec un excellent rendement, à l'état cristallisé, le dérivé tétrahydrogéné correspondant.

Les amides β éthylaminées qui se forment finalement, par hydrogénéolyse, ont été comparées à des échantillons synthétiques obtenus dans les deux cas par ammoniolyse des esters β éthylaminés correspondants, ces derniers étant eux-mêmes préparés par addition de l'éthylamine sur les esters acryliques convenablement substitués :



PARTIE EXPERIMENTALE

METHYL-2 HYDROXY-4 PYRIMIDINE (XIV)

a) Préparation. A partir de la méthyl-2 hydroxy-4 chloro-6 pyrimidine (41), on

procède par réduction catalytique au moyen du charbon palladié, comme il est décrit précédemment pour la préparation de l'analogue diméthyl- $\alpha,5$. Le composé est recristallisé dans le méthanol. $F = 212^{\circ}\text{C}$ (47, $F = 212^{\circ}$).

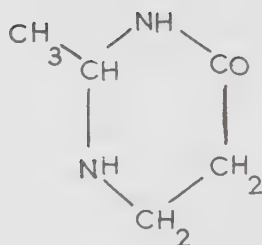
b) Hydrogénation.

On agite dans l'hydrogène à pression normale et température ambiante une solution de 550 mg (5mmoles) de la pyrimidine dans 50 cm³ d'acide acétique glacial, en présence de 175 mg de platine d'Adams. On observe l'absorption rapide et régulière de 2 moles d'hydrogène (durée : 40 minutes), puis l'absorption plus lente d'une troisième mole (terminé en 6 heures). (figure 3)

1) On arrête après fixation de 2 H₂ et chromatographie sur papier ; on obtient une seule tache : $R_F = 0,43$ (bleu de bromophénol ou ninhydrine), différente de celle de la β alaninamide. On évapore l'acide acétique sous pression réduite, dissout le résidu dans un peu d'eau et fait passer sur une colonne d'échangeur d'ions IRA 410 (OH⁻), pour éliminer les dernières traces d'acide acétique. L'éluat fortement basique est évaporé sous pression réduite ; il reste une huile difficilement distillable (E_b 0,3 mm Hg $> 145^{\circ}$ dans le tube à boules), $R_F = 0,43$ comme le produit brut. Cette huile incolore est décomposée par la soude N à 100° et la disparition sur le chromatogramme de la tache $R_F = 0,43$ s'accompagne de l'apparition de la tache de la β alanine.

En benzoylant l'huile $R_F = 0,43$, selon SCHOTTEN-BAUMANN, on obtient, avec un rendement de 50 %, la benzoylamino-3 propionamide (XVI), $F = 168-70^{\circ}$, identique à un échantillon synthétique. (voir figure 5)

L'huile est donc considérée comme la méthyl-2 oxo-4 tétrahydropyrimidine (XVII).



XVII

II) Après fixation de 3 H₂, on observe, par chromatographie du produit brut, les taches suivantes :

R_F = 0,43 (ninhydrine et bleu de bromophénol)

R_F = 0,59 (bleu de bromophénol)

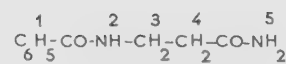
La tache R_F = 0,43 indique la persistance du produit tétrahydrogéné ; on obtient comme ci-dessus la benzoylamino-3 propionamide (XVI) par benzylation du produit brut : on élimine le solvant, après hydrogénation de 5 mmoles de pyrimidine, à température inférieure à 45°. On dissout le résidu dans 10 cm³ de soude à 10 % et on ajoute à 0°, avec agitation, 0,7 cm³ de chlorure de benzoyle. On laisse reposer une nuit au frigidaire, essore et sèche le composé (150 mg ; rendement : 20 %). F = 168-170°C.

Il est trouvé identique à un échantillon authentique de benzoylamino-3 propionamide (voir ci-dessous).

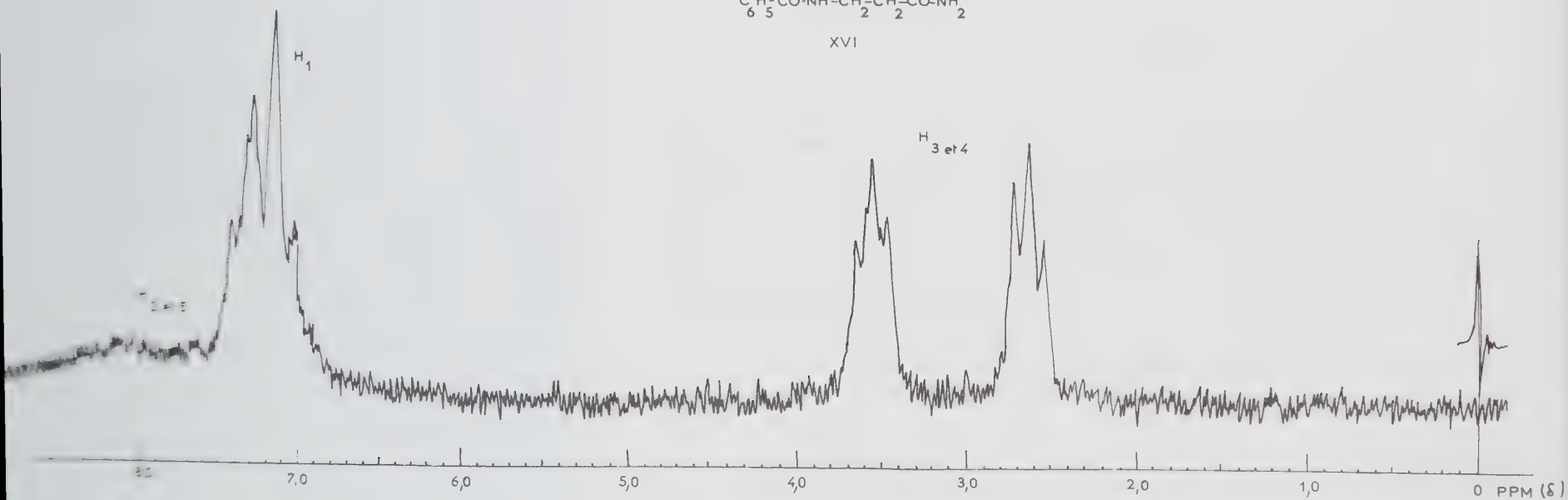
Le composé basique R_F = 0,59 est situé au même point qu'un échantillon authentique d'éthylamino-3 propionamide.

Avec le système B : R_F = 0,36.

FIGURE 5



XVI



Spectre de R.M.N. de la benzoylamino-3 propionamide. (figure 5)

Dans l'acide trifluoracétique, les résultats sont les suivants :

Existence de deux triplets, dus aux deux $-CH_2-$ couplés seuls :

$$\delta = 158 \text{ Hz} = 2,63 \text{ p.p.m.}$$

$$\delta = 214 \text{ Hz} = 3,56 \text{ p.p.m.}$$

Deux pics de NH : $\delta = 459 \text{ Hz} = 7,65 \text{ p.p.m.}$

$$\delta = 488,3 \text{ Hz} = 8,13 \text{ p.p.m.}$$

Il y a un multiplet dû au benzène, entre 7 et 7,5 p.p.m.

Benzoylamino-3 propionamide. Synthèse directe.

On benzoyle la β alanine dans la soude à 10 %. On laisse une nuit et on acidifie par de l'acide chlorhydrique. Le précipité, filtré, lavé à l'eau et séché, est débarrassé de l'excès d'acide benzoïque par extraction au benzène.

On dissout l'acide benzoylamino-3 propionique obtenu (2,6 g, F = 118 - 120°) (48, 49) dans du méthanol anhydre bouillant et on estérifie en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique sec. L'ester brut est dissous à 0° dans 25 cm³ d'une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol anhydre, puis abandonné quatre jours à température ordinaire dans un récipient soigneusement bouché. On évapore à sec et recristallise le résidu dans le méthanol. On obtient 1 g. F = 168-170°.

Analyse	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	Calculé % :	C 62,48	H 6,29	N 14,57
		Trouvé :	62,52	6,18	14,77

Ethylamino-3 propionate de méthyle (XVIII)

La préparation de l'éthylamino-3 propionate de méthyle a été calquée sur la préparation décrite de l'ester éthylique correspondant (50). On refroidit dans le mélange acétone - carboglace une solution de 99,5 g d'acrylate de méthyle dans le méthanol (110 cm³) et on ajoute 50 g d'éthylamine refroidie. On laisse lentement réchauffer à température ambiante en 24 heures, on élimine le solvant, puis fractionne sous 0,3 mm Hg.

On obtient deux fractions I et II.

I - E _b 0,3	=	27°	(70 g)
II - E _b 1	=	107°	(50 g)

La fraction I est constituée par l'éthylamino-3 propionate de méthyle (XVIII). En effet, l'hydrolyse de cet ester par reflux dans l'eau donne l'acide éthylamino-3 propionique. F = 170-171° (littérature : F = 169-170°. 51).

La fraction II est de la di(carbométhoxy-2 éthyl) éthylamine (XIX).

Analyse	C ₁₀ H ₁₉ O ₄ N	Calculé % :	C 55,28	H 8,82	N 6,45
		Trouvé :	55,58	8,76	7,19

Ethylamino-3 propionamide

Elle est obtenue par ammoniolyse de l'éthylamino-3 propionate de méthyle ; ce produit ne semble pas cristallin.

Chromatographies sur papier, sur le produit brut d'ammoniolyse :

Système A : R_F = 0,59 (bleu de bromophénol)

Système B : R_F = 0,36 (bleu de bromophénol).

DIMETHYL-2,6 HYDROXY-4 PYRIMIDINE (XV).

a) Préparation.

On utilise l'excellente méthode décrite par SNYDER et FOSTER (45).

b) Hydrogénation.

On agite dans l'hydrogène, à pression normale et température ambiante, une solution de 2,48 g (20 mmoles) de la pyrimidine dans 200 cm³ d'acide acétique glacial, en présence de 200 mg de platine d'Adams. Il y a absorption rapide et régulière de 2 moles d'hydrogène (par mole de pyrimidine), en 50 minutes environ, puis absorption lente d'une troisième molécule. (figure 4)

I - Diméthyl-2,6 oxo-4 tétrahydropyrimidine (XX).

On arrête après fixation de deux H₂ et évapore l'acide acétique sous pression réduite, au moyen d'un évaporateur rotatif, à température inférieure à 45°C. On dissout le résidu dans un peu d'eau et fait passer sur IRA 410 (OH⁻) en excès, pour éliminer les dernières traces d'acide acétique. L'éluat, fortement basique, est évaporé sous pression réduite. Le résidu se prend rapidement en masse dans un exsiccateur avec de la potasse.

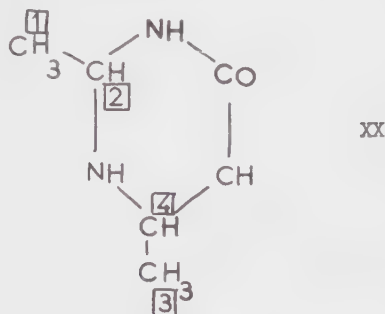
Le produit brut obtenu, formé avec un rendement presque quantitatif, est complètement pur après trois cristallisations dans l'acétate d'éthyle. On obtient alors de belles aiguilles blanches de diméthyl-2,6 oxo-4 tétrahydropyrimidine. F = 153-155°C.

Chromatographie sur papier : système A : R_F = 0,49 (bleu de bromophénol)

Analyse	C ₆ H ₁₂ N ₂ O	Calculé % :	C 56,22	H 9,44	N 21,86
		Trouvé :	56,14	9,35	22,10
					22,05

Spectre de R.M.N. (figure 6).

Dans l'eau lourde, nous obtenons les résultats suivants : (voir la numérotation des hydrogènes sur la formule)



Deux doublets (les deux CH_3) :

$$\begin{aligned}\delta_1 &= 1,28 \text{ p.p.m.} \\ \delta_3 &= 1,16 \text{ p.p.m.} \\ J_{1\ 2} &= 6,0 \text{ Hz} \quad \text{et} \quad J_{3\ 4} = 6,3 \text{ Hz}\end{aligned}$$

Quadruplet : $\delta = 4,36 \text{ p.p.m.}$
2

Il reste des multiplets entre $\delta = 2$ et 3 p.p.m.

II - Ethylamino-3 butyramide (XXI).

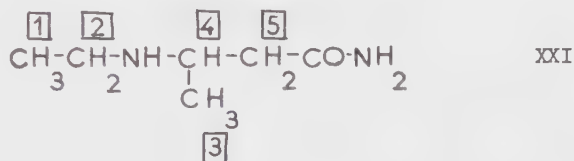
Après réduction totale, on élimine l'acide acétique comme précédemment, dissout le résidu dans un peu d'eau et passe sur un excès de I R A 410 (OH^-). La fraction fortement basique est évaporée sous pression réduite. Le résidu ne tarde pas à se prendre en une masse blanche, dans un exsiccateur avec de la potasse (rendement en produit brut pratiquement quantitatif). Deux cristallisations dans l'acétate d'éthyle donnent un produit pur (Rdt : 40 %). F = 91-93°C.

Chromatographie sur papier : système A : $R_F = 0,60$ (bleu de bromophénol)

Analyse	$C_6H_{14}N_2O$	Calculé % :	C 55,35	H 10,84	N 21,52
		Trouvé :	55,52	10,67	22,48

Spectre de R.M.N. (figure 7).

Dans l'eau lourde, les résultats sont les suivants :



Un triplet $\delta_1 = 61,5 \text{ Hz} = 1,02 \text{ p.p.m.}$

Un doublet $\delta_3 = 63,8 \text{ Hz} = 1,06 \text{ p.p.m.}$

Le triplet indique la présence d'un groupement éthyle. D'ailleurs, on retrouve un quadruplet :

$\delta_2 = 154,8 \text{ Hz} = 2,58 \text{ p.p.m.}$

La constante de couplage est de $7,1 \text{ Hz} \cdot (J_{12})$.

On trouve aussi un quadruplet de 4, perturbé par 5, à $\delta = 182,1 \text{ Hz} = 3,03 \text{ p.p.m.}$ $J_{34} = 6,1 \text{ Hz}$

5 présente un multiplet qu'il est nécessaire d'analyser plus avant : $\delta = 2 \text{ à } 2,5 \text{ p.p.m.}$

Ethylamino-3 butyramide. Synthèse directe.

a) Ethylamino-3 butyrate d'éthyle (XXII).

On reproduit les conditions décrites par ADAMSON (52). A 26,5 cc d'éthylamine dissoute à froid dans un égal volume d'éthanol absolu, on ajoute 47 g

de crotonate d'éthyle (fraîchement préparé par estérification de l'acide). On laisse réagir à température ordinaire durant deux semaines. Puis on élimine l'alcool et distille le résidu sous le vide de la trompe à eau. On obtient 58,3g d'éthylamino-3 butyrate d'éthyle (XXII) (Rendement : 80 %).

$$E_b = 73-74^{\circ}\text{C}.$$

b) Ethylamino-3 butyramide.

On dissout 29 g de l'ester précédent dans une solution ammoniacale saturée d'éthanol (200 cm³) et laisse réagir une dizaine de jours dans un récipient bien bouché. On élimine l'alcool et obtient un résidu de 3,5 g d'éthylamino-3 butyramide. F = 91-93°C.

Il y a identité avec l'échantillon préparé par dégradation.

-:-:-:-

Tableau I : DEGRADATIONS DE LA THIAMINE.

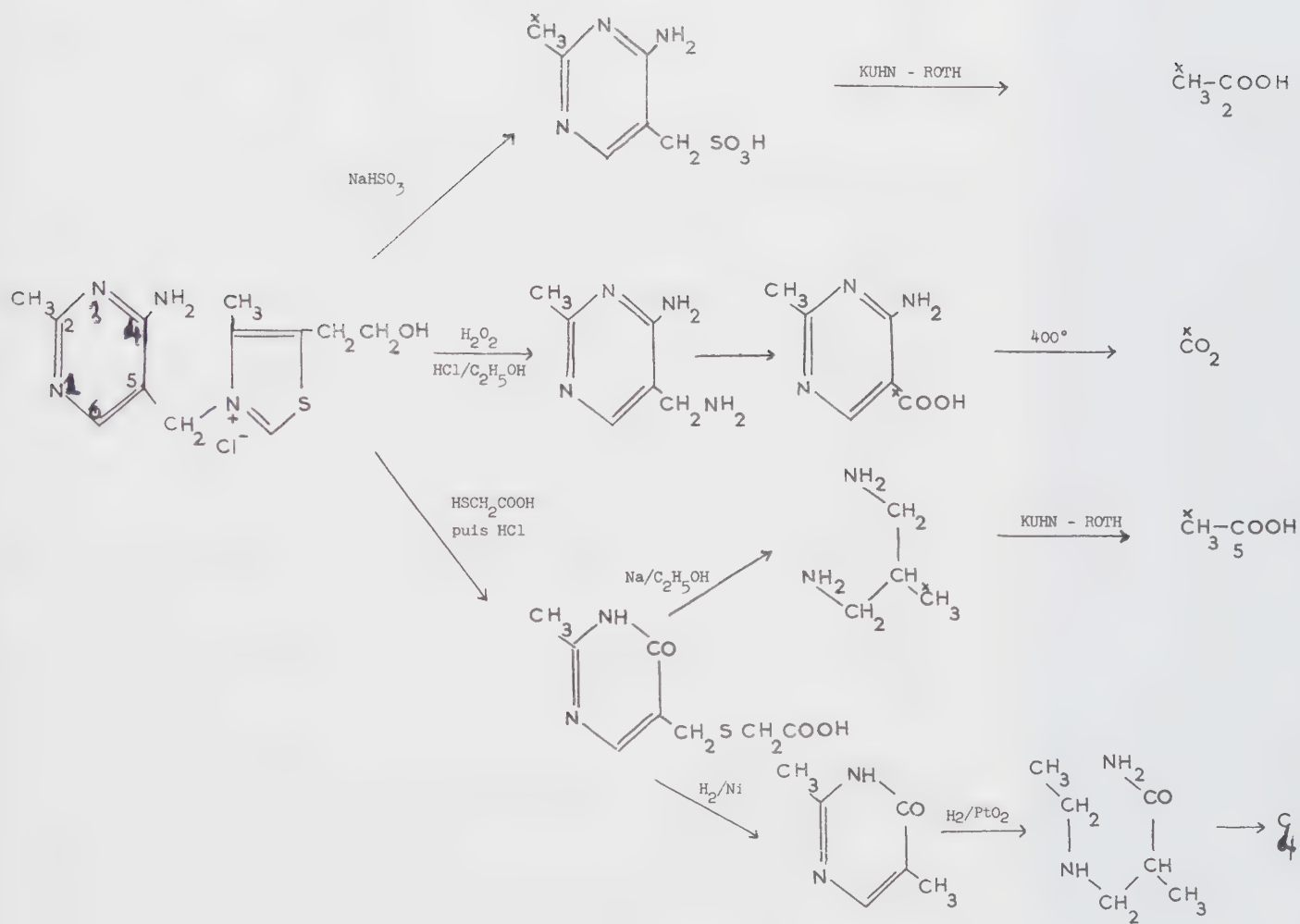


Tableau II : HYDROGENATION CATALYTIQUE DE PYRIMIDINES

PYRIMIDINE	COMPOSITION DES PRODUITS BRUTS, PAR CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER.	PRODUITS BENZOYLES ISOLÉS APRÈS BENZOYLATION DES PRODUITS BRUTS
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$	$\phi\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$	
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$	
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$	$\phi\text{-CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$	$\phi\text{-CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$	$\phi\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$
	cyclohexylamine	Benzoyl cyclohexylamine

CONCLUSION

Les différentes méthodes de dégradation de la partie pyrimidique de la thiamine que nous venons de proposer et qui sont résumées dans le Tableau I, permettent la différenciation de tous les atomes de carbone de la molécule, donc une évaluation complète de la localisation de la radioactivité.

Des mesures effectuées sur des produits actifs ont ainsi permis à DAVID et ESTRAMAREIX de retrouver l'activité du formiate de départ sur les carbones 4 et 6, ou l'un des deux. La dégradation d'Hofmann permettra éventuellement de trancher.

Quant au processus de la réduction catalytique des méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidines, mis en évidence lors de ces recherches, il présente en lui-même deux intérêts.

D'abord, il permet la synthèse facile d'oxo-4 tétrahydropyrimidines, famille peu connue.

Ensuite, l'ouverture hydrogénolytique de ces pyrimidines réduites est une réaction nouvelle en série pyrimidique. Une étude plus générale de ce processus pourra constituer un prolongement utile à ce travail.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) M.J. PINE et R. GUTHRIE.
J. Bacteriol., 1959, 78, 545.
- (2) S. DAVID et B. ESTRAMAREIX.
Biochim. et Biophys. Acta, 1960, 42, 562.
- (3) G.A. GOLDSTEIN et G.M. BROWN.
Arch. Biochem. Biophys., 1963, 103 (3), 449.
- (4) D. ELWYN et D.B. SPRINSON.
J. am. chem. Soc., 1950, 72, 3317.
- (5) S. DAVID et B. ESTRAMAREIX.
Bull. Soc. chim., 1960, p. 1731.
- (6) S. DAVID et B. ESTRAMAREIX.
Biochim. et Biophys. Acta, 1961, 49, 411.
- (7) R.R. WILLIAMS, R.E. WATERMAN, J.C. KERESZTESY et E.R. BUCHMAN.
J. am. chem. Soc., 1935, 57 (1), 536.
- (8) G.E. BONVICINO et D.J. HENNESSY.
J. org. Chem., 1959, 24 (1), 451.
- (9) R. KUHN et H. ROTH.
Ber., 1933, 66 (2), 1274.

- (10) E. WEISENBERGER.
Mikrochemie ver. Mikrochim. Acta, 1947, 33, 51.
- (11) A. BYK.
Ber., 1903, 36 (2), 1915.
- (12) E. von MEYER.
J. prakt. Chem., 1889, 39 (2), 262.
- (13) T.B. JOHNSON et A.W. JOYCE.
J. am. chem. Soc., 1916, 38, 1385 et 1854.
- (14) W.H. DAVIES et H.A. PIGGOTT.
J. chem. Soc., 1945, p. 347.
- (15) K. HOFMANN, A. BRIDGWATER et A.E. AXELROD.
J. am. chem. Soc., 1949, 71, 1256.
- (16) F.G. MANN.
J. chem. Soc., 1927, p. 2916.
- (17) E. STRACK et H. SCHWANEBERG.
Ber., 1934, 67 (1), 39
- (18) S. DAVID et B. ESTRAMAREIX.
Bull. Soc. chim., 1964, p. 2023.
- (19) S. DAVID, B. ESTRAMAREIX, H. HIRSCHFELD et P. SINAY.
Bull. Soc. chim., 1964, p. 936.
- (20) Wm.A. BONE et W.H. PERKIN.
J. chem. Soc., 1895, 67, 416.
- (21) J.H. BREWSTER.
J. am. chem. Soc., 1951, 73, 366.
- (22) N. PUTCHIN.
Ber., 1926, 59, 625.
- (23) Org. Synth., 23, 60.

- (24) E.F. PHARES.
Arch. Biochem. Biophys., 1951, 33, 173.
- (25) E.H. WHITE.
J. am. chem. Soc., 1955, 77, 6008.
- (26) R. PUMMERER, H. HAHN, F. JOHNE, H. KEHLEN.
Ber., 1942, 75, 876.
- (27) Résultats non publiés.
- (28) W.J. BAILEY, M.E. HERMES, W.A. KLEIN.
J. org. Chem., 1963, 28, 1724.
- (29) N. SOKOWNIN.
Ann., 1907, 354, 366.
- (30) E.B. BROWN et T.B. JOHNSON.
J. am. chem. Soc., 1923, 45, 2702.
- (31) R.D. BATT, J.K. MARTIN, J. Mc T PLOESER et J. MURRAY.
J. am. chem. Soc., 1954, 76, 3663.
- (32) D. KEGLEVIC et A. KORNHAUSER.
Croat. chem. Acta, 1959, 31, 47.
- (33) U. LAGERKVIST.
Acta chem. Scand., 1953, 7, 114.
- (34) V. SKARIC, B. GASPERT et D. SKARIC.
Croat. chem. Acta, 1964, 36, 87.
- (35) R.F. EVANS et J.S. SHANNON.
J. chem. Soc., 1965, p. 1406.
- (36) H. AFT et B.E. CHRISTENSEN.
J. org. Chem., 1962, 27, 2170.
- (37) R.F. EVANS.
J. chem. Soc., 1964, p. 2450.

- (38) H. AFT.
Dissertation Abstr., 1962, 22, 4178.
- (39) A. TAKAMIZAWA, K. TOKUYAMA et H. SATOH.
Yakugaku Zasshi, 1959, 79, 664.
- (40) R.R. WILLIAMS, A.E. RUEHLE et J. FINKELSTEIN.
J. am. chem. Soc., 1937, 59, 529.
- (41) H.R. HENZE, W.J. CLEGG et C.W. SMART.
J. org. Chem., 1952, 17, 1320.
- (42) H.R. HENZE et S.O. WINTHROP.
J. am. chem. Soc., 1957, 79, 2230.
- (43) R. HUTTEL, E. WAGNER et B. SICKENBERGER.
Ann., 1957, 607, 109.
- (44) D.R. HOWTON.
J. org. Chem., 1945, 10, 277.
- (45) H.R. SNYDER et H.M. FOSTER.
J. am. chem. Soc., 1954, 76, 121.
- (46) T. MATSUKAWA et S. YURUGI.
J. Vitaminol (Japan) 1954, 1, 27.
- (47) S. GABRIEL.
Ber., 1904, 37, 3640.
- (48) HOLM.
Archiv. der Pharmazie, 242, 611.
- (49) T. KAMEJANI et S. KANO.
J. pharm. Soc. Japan, 1951, 71, 1007.

(50) D.W. ADAMSON.

J. chem. Soc., 1949, Suppl. Issue N° 1, p. 144.

(51) T.L. GRESHAM, J.E. JANSEN, F.W. SHAVER, R.A. BANKERT et F.T. FIEDOREK.

J. am. chem. Soc., 1951, 73, 3170.

(52) D.W. ADAMSON.

J. chem. Soc., 1950, p. 885.

-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

	Page
<u>Introduction</u>	1
 <u>Première Partie</u> - Isolement du méthyle en position 2 et du carbone 2. Dégradation de Kuhn-Roth	5
 <u>Deuxième Partie</u> - Isolement des carbones 4, 5 et 6	11
A - Dégradation chimique du noyau pyrimidique.	
Utilisation du mélange sodium-alcool	13
Chapitre I : Introduction et Bibliographie	13
Chapitre II : Réduction par le mélange sodium-alcool de la partie pyrimidique de la thiamine	15
Chapitre III : Synthèse du diamino-1,3 méthyl-2 propane .	20
Chapitre IV : Essais de dégradation chimique du diamino- 1,3 méthyl-2 propane	25
B - Dégradation par réduction catalytique du noyau pyri- midique. Utilisation du platine d'Adams dans l'acide acétique glacial	
Chapitre I : Introduction et Bibliographie	32
Chapitre II : La diméthyl-2,5 hydroxy-4 pyrimidine. Etude de sa réduction catalytique	34
Chapitre III : Base de Mannich de la diméthyl-2,5 hydro- xy-4 pyrimidine. Essai de réduction cata- lytique	47

Chapitre IV : La méthyl-2 hydroxy-4 anilino méthyl-5 pyrimidine. Etude de sa réduction cata- lytique	50
--	----

Chapitre V : Réduction catalytique de quelques méthyl-2 hydroxy-4 pyrimidines. Généralisation de la réaction de rupture hydrogénolytique	54
--	----

<u>Conclusion</u>	65
-------------------------	----

Références Bibliographiques	67
-----------------------------------	----

-:-:-

DEUXIEME THESE

Proposition donnée par la Faculté

LES COMPOSES DE VALENCE HUIT DE L'OSMIUM

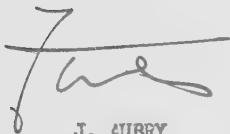
Nom de l'Etudiant SINAY Pierre

Nature de la Thèse : doctorat ès sciences

Titre de la Thèse La Vitamine B₁₂ Dégradations Chimiques du
cofacteur pyrimidique, en vue d'une étude Bio-génétique

Vu et Approuvé
Nancy le 28/1/66

M^{re} Doyen



J. AUBRY

Vu et Permis d'Imprimer

Nancy le - 1 FEVR. 1966

Le Recteur
Président du Conseil de
l'Université





P. IMBS

Cet exemplaire est imprimé
à des fins particulières et ne
peut en aucun cas être vendu.

Achevé d'imprimer le 15 Février 1966
à l'atelier de Documentation Universitaire
3, Rue Sellier, 3 NANCY

Dépot légal N° 175 E.N.S.I.C. Editeur
1er trimestre 1966

